

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:
follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 2. Oktober 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25
5.	Beschluss	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	34
B.	Bewertungsverfahren	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	43
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	43
5.2	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	98

5.3	Stellungnahme der Regeneron GmbH	102
5.4	Stellungnahme des vfa	113
5.5	Stellungnahme der DAG-HSZT, DGHO, GLA	117
D.	Anlagen	142
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	142
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	154

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Absatz 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 12. März 2025 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 4. April 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 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 rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2025 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 vorgetragenen Stellungnahmen 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 rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Oktober 2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel und
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 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 Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Bleomycin, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin sowie die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen. Darüber hinaus sind die Glucocorticoide Dexamethason und Methylprednisolon zugelassen.

Eine spezifische Zulassung zur Behandlung des follikulären Lymphoms weisen die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib, der Immunmodulator Lenalidomid, die monoklonalen Antikörper Epcoritamab, Mosunetuzumab, Obinutuzumab, Odronextamab und Rituximab, der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib sowie die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel auf. Die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel ist für die Behandlung von Patientinnen und Patienten erst nach drei oder mehr systemischen Therapien zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen in der vorliegenden Indikation eine Strahlentherapie sowie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Für die vorliegende Therapiesituation wird jedoch davon ausgegangen, dass weder eine Strahlentherapie noch eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Lisocabtagen maraleucel angezeigt ist.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:

- Epcoritamab (Beschluss am 6. März 2025)
- Zanubrutinib (Beschluss vom 6. Juni 2024)
- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21. Dezember 2023)
- Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022)
- Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)
- Obinutuzumab (Beschlüsse vom 4. November 2021)
- Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28. Oktober 2022):

– Off-Label-Indikationen für Fludarabin:

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). 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.

Zunächst wird darauf hingewiesen, dass unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen wird, dass Lisocabtagen maraleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue WHO-Klassifikation 2022 zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab.

Zudem wird angenommen, dass für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein einheitlicher Behandlungsstandard ableiten. Die S3-Leitlinie verweist auf eine individualisierte Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand bei der Wahl der Therapie eine besondere Rolle spielen.

Bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach Chemoimmuntherapie sollte gemäß S3-Leitlinie erneut eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Weiterhin geht aus der Leitlinie hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom eingesetzt werden sollen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, die einzige zugelassene Chemoimmuntherapie dar. Vor diesem Hintergrund wird Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, als Therapieoption für die individualisierte Therapie bestimmt.

Entsprechend der S3-Leitlinie kann in der rezidierten Therapiesituation insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden.

Eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Rituximab kann entsprechend der S3-Leitlinie vor allem bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach einer Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind.

Entsprechend der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften stellen Behandlungen mit CAR-T-Zelltherapien sowie mit dem bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab relevante Behandlungsoptionen in der Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms dar. Für die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) und für den bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) wurde in der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2028 befristet. In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers werden Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie bestimmt.

Darüber hinaus werden die Chemotherapieregime CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) und MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison), jeweils in Kombination mit Rituximab, beziehungsweise bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Riuximabtherapie in Kombination mit Obinutuzumab, von der S3-Leitlinie empfohlen. Diese Chemotherapieregime sind jedoch in Kombination mit Rituximab beziehungsweise Obinutuzumab nicht zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel ging aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind. Diese Chemo- beziehungsweise Chemoimmuntherapien werden daher nicht als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Weiterhin kommen entsprechend ihres Zulassungsstatus die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und Cyclophosphamid, jeweils als Monotherapie, grundsätzlich in Betracht. Für diese Monotherapien lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch keine Empfehlung ableiten, weshalb sie keine geeigneten Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie darstellen.

Außerdem sind die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Idelalisib wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. März 2015 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt, da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind. Aus der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften geht hervor, dass Idelalisib aufgrund seines Nebenwirkungsprofils, insbesondere Infektionen und Virämien, erst in späteren Therapielinien empfohlen wird. Für Duvelisib wurde mit Beschluss vom 21. Juli 2022 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Das Arzneimittel ist zudem in Deutschland nicht im Handel. Idelalisib und Duvelisib kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel steht eine weitere, für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien zugelassene, in der Versorgung noch

recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 wurde für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten. Auch vor dem Hintergrund, dass mit Tisagenlecleucel bereits eine CAR-T-Zelltherapie mit konkreter Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Beschluss vom 6. Juni 2024) wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Obinutuzumab festgestellt. In der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften wird ausgeführt, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine weitere relevante Behandlungsoption in der Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms darstellt. Daher bestimmt der G-BA Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab als einen weiteren geeigneten Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie.

Des Weiteren sind Epcoritamab als Monotherapie und Odronextamab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulären Lymphom zugelassen. In der Nutzenbewertung zu Epcoritamab wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten (Beschluss vom 6. März 2025). Für den Wirkstoff Odronextamab liegt kein Beschluss über die Bewertung eines Zusatznutzens vor. Zusammengenommen kann der therapeutische Stellenwert sowohl von Epcoritamab als auch von Odronextamab derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Beide Therapieoptionen werden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, Rituximab-Monotherapie, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand zu berücksichtigen.

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel wie folgt bewertet:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens die Phase-II-Studie TRANSCEND FL sowie die Studie CA082-092 heran.

Beschreibung der Studie TRANSCEND FL

Die noch laufende Studie TRANSCEND FL ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Lisocabtagen maraleucel untersucht. Entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebietes werden die Kohorten eins und zwei der Studie betrachtet, die zusammen 114 der insgesamt 139 Patientinnen und Patienten der Studie TRANSCEND FL umfassen. Die Studie wird seit 14. Juli 2020 in 59 Zentren in Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier zur Nutzenbewertung die Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor. Für die erste Interimsanalyse erfolgte der Datenschnitt am 27. Januar 2023. Für die Erstellung eines Addendums zur ersten Interimsanalyse, welches zur Zulassung bei der europäischen Zulassungsbehörde eingereicht worden ist, wurde ein zweiter Datenschnitt vom 10. Januar 2024 verwendet. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der Pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2025 vor.

Beschreibung der Studie CA082-092

Die Studie CA082-092 besteht aus einem naiven Vergleich sowie Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analysen ohne Brückenkompator für den indirekten Vergleich der patientenindividuellen Daten der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt vom 27. Januar 2023) auf der Interventionsseite mit aggregierten Daten aus den einarmigen Studien G029781 zu Mosunetuzumab (Datenschnitt vom 27. August 2021), ELARA zu Tisagenlecleucel (Datenschnitt vom 29. März 2021) und ZUMA-5 zu Axicabtagen-Ciloleucel (Datenschnitt vom 14. September 2020) auf der Vergleichsseite. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der Pharmazeutische Unternehmer weitere Vergleiche zur einarmigen Studie EPCORE NHL-1 zu Epcoritamab (Datenschnitt vom 21 April 2023) sowie neuere Daten zu den indirekten Vergleichen zu Lisocabtagen maraleucel (Studie TRANSCEND FL, Datenschnitt vom 10 Januar 2024) und Axicabtagen-Ciloleucel (Studie ZUMA-5, Datenschnitt vom 31 März 2022) vor.

Bewertung:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie TRANSCEND FL ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Dies gilt auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten.

MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet.

Darüber hinaus sind die in der Studie CA082-092 durchgeführten Vergleiche von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel und Epcoritamab für die vorliegende

Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Optionen nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind.

Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen.

Fazit:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND FL vorgelegt. Für einen indirekten Vergleich der Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel, Epcoritamab, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein naiver Vergleich sowie MAIC-Analysen ohne Brückenkompator einzelner Studienarme auf Basis der Studien TRANSCEND FL, ZUMA-5, EPCORE NHL-1, G029781 und ELARA vorgelegt. Die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND FL sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen.

Daher ist ein Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, Rituximab Monotherapie, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND FL vor. Die Ergebnisse der einarmigen Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer mehrere indirekte Vergleiche gegenüber verschiedenen Behandlungsoptionen vor. Diese indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen.

Ein Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, ist somit 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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Zanubrutinib im gleichen Anwendungsgebiet zugrunde gelegt (Beschluss vom 6. Juni 2024).

Dies ist dadurch begründet, dass die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Verfahren tendenziell unterschätzt sind, aufgrund restriktiver Einschlusskriterien hinsichtlich des Vorliegens einer Diagnose zum Follikulären Lymphom (untere Grenze betreffend) und aufgrund des Anteilswertes für Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei FL-spezifischen Vortherapien, der auf einer Punktschätzung anstatt auf einem verfügbaren Konfidenzintervall basiert (obere Grenze betreffend).

Im Vergleich zu den Angaben im vorliegenden Verfahren werden die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Verfahren zu Zanubrutinib aus dem Jahr 2023 als methodisch geeigneter angesehen und insgesamt als die bessere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten erachtet.

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: 22. Juli 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/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, Vorbeugung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen, sowie zum Risiko eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zur Lagerung und Transport sowie 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 vier 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 des Arzneimittels für neuartige Therapien (Advanced Medicine Therapeutic Product, ATMP) Lisocabtagen maraleucel im Anwendungsgebiet des folliculären Lymphoms gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage 1 „Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell- Neoplasien“ der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

Zu den derzeit zugelassenen CD19- oder BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien liegt ein Rote-Hand-Brief vor, welcher über das Auftreten sekundärer Malignome mit T-Zell-Ursprung, einschließlich chimärer Antigenrezeptor (CAR)-positiver Malignome, berichtet. Patientinnen und Patienten, die mit CAR-T-Zellprodukten behandelt wurden, sollten daher lebenslang auf das Auftreten sekundärer Malignome überwacht werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

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

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

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Der Fachinformation von Obinutuzumab entsprechend ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Induktionsschema in Kombination mit Bendamustin über 6 Zyklen zu jeweils 28 Tagen vorgesehen. In Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Obinutuzumab wird die Dosis von Bendamustin (in Kombination mit Obinutuzumab) mit 90 mg/m² angegeben. Der Induktionsphase schließt sich eine Obinutuzumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression an.

Die Fachinformation von Mosunetuzumab sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie über 8 Zyklen zu jeweils 21 Tagen vor, wobei für Patientinnen und Patienten, die nach den 8 Zyklen ein vollständiges Ansprechen (CR) aufweisen, keine weitergehenden Behandlungszyklen erforderlich sind. Patienten, die nach den 8 Zyklen ein partielles Ansprechen (PR) aufweisen, werden weitere 9 Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) verabreicht.

CAR-T-Zell-Therapien

Bei Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel 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 für diese Wirkstoffe an.

Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel sind in der Lauer-Taxe gelistet, werden jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungszentren abgegeben und angewendet. Die Wirkstoffe unterliegen demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 beziehungsweise §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der jeweiligen Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel werden entsprechend der Angaben in der zugrunde liegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

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				
Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Zanubrutinib	kontinuierlich; 1 x täglich	365	1	365
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklus 1. Zyklus: Tag 1, 8 und 15 Zyklus 2 - 6: Tag 1	6	Zyklus 1: 3 Tage Zyklus 2 – 6: 1 Tag	8
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	3,2	1	3,2
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>				
Bendamustin	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklen; <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 <u>Zyklen 2 bis 6:</u> Tag 1	6	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 - 6:</u> 1	8

	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	3,2	1	3,2
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	12	21	252
Rituximab	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus	1	4	4
	<u>Erhaltungstherapie:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4	1	4
<i>Rituximab-Monotherapie</i>				
Rituximab	1 x wöchentlich für 4 Wochen	4	1	4
<i>Tisagenlecleucel</i>				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
<i>Mosunetuzumab</i>				
Mosunetuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8 - 17	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 – 8 bzw. 17:</u> 1	10 - 19

Verbrauch:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)²

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

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lisocabtagen maraleucel					
Lisocabtagen maraleucel	100 × 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 × 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
Zanubrutinib	320 mg	320 mg	4 x 80 mg	365,0	1460,0 x 80 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	11,2	11,2 x 1 000 mg
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	11,2	11,2 x 1 000 mg
Lenalidomid + Rituximab					
Lenalidomid	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	252,0	252 x 20 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8,0	8 x 500 mg + 24 x 100 mg
<i>Rituximab-Monotherapie</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4,0	4 x 500 mg + 12 x 100 mg
<i>Tisagenlecleucel</i>					
Tisagenlecleucel	0,6 - 6 × 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)	0,6 - 6 × 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1,0	1 Einzelinfusionsbeutel
<i>Mosunetuzumab</i>					
Mosunetuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 x 1 mg Tag 15: 2 x 30 mg	10,0 (8 Zyklen) – 19,0 (17 Zyklen)	3 x 1 mg + 10 x 30 mg – 3 x 1 mg + 19 x 30 mg
	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 2 x 30 mg		

	<u>Zyklus 3 – 8</u> <u>bzw. 17:</u> Tag 1: 30 mg	<u>Zyklus 3 – 8</u> <u>bzw. 17:</u> Tag 1: 30 mg	<u>Zyklus 3 – 8</u> <u>bzw. 17:</u> Tag 1: 1 x 30 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.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels	
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lisocabtagen maraleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	227 500,00 €	0 € ³	227 500,00 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 653,78 €	1,77 €	208,35 €	1 443,66 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	337,73 €	1,77 €	41,31 €	294,65 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	422,90 €	1,77 €	52,08 €	369,05 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	101,23 €	1,77 €	11,38 €	88,08 €
Lenalidomid 20 mg	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Mosunetuzumab 1 mg	1 IFK	275,87 €	1,77 €	14,65 €	259,45 €
Mosunetuzumab 30 mg	1 IFK	7 751,61 €	1,77 €	439,40 €	7 310,44 €
Obinutuzumab 1 000 mg	1 IFK	2 649,25 €	1,77 €	148,01 €	2 499,47 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €
Zanubrutinib 80 mg	120 HKP	5 479,32 €	1,77 €	0,00 €	5 477,55 €
CAR-T-Zellen					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 € ³	239 000,00 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates				

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025

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 5aSGB 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.

CAR-T-Zell-Therapie

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in den Fachinformationen für Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel lediglich empfohlen.

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

Bei Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe Zellprodukte, welche aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt werden. 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 das zu bewertende Arzneimittel und die genannten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Für Lisocabtagen maraleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($300 \text{ mg/m}^2 = 573 \text{ mg}$) und Fludarabin ($25 \text{ mg/m}^2 = 57,3 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 5 bis 10 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter $\leq 1\,000 \text{ Zellen/}\mu\text{l}$ liegt - ein Behandlungsschema zur

³ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (250 mg/m² = 477,5 mg) und Fludarabin (25 mg/m² = 47,8 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion beim follikulärem Lymphom 5 bis 9 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

Patientinnen beziehungsweise Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Bei einer Therapie mit Lenalidomid, Obinutuzumab, Rituximab und Zanubrutinib sind Patientinnen beziehungsweise Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden⁴.

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren⁵.

Diese Untersuchungen sind nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf 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							
Lisocabtagen maraleucel							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 300 mg/m ² = 573 mg	6 PIJ zu 500 mg	85,89 €	1,77 €	9,45 €	74,67 €	3,0	74,67 €
Fludarabin	1 IFK	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	670,08 €

⁴ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

⁵ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf

30 mg/m ² = 57,3 mg	zu 50 mg						
Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc- Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1,0	9,02 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1,0	4,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Tisagenlecleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 250 mg/m ² = 477,5 mg	1 PIJ zu 500 mg	23,76 €	1,77 €	1,57 €	20,42 €	3,0	61,26 €
Fludarabin 25 mg/m ² = 47,8 mg	1 IFK zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	335,04 €
Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc- Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1,0	9,02 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1,0	4,09 €
<i>Rituximab</i>							
<i>Prämedikation für Rituximab-Monotherapie</i>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	4,0	35,10 €
Paracetamol (500 mg – 1 000 mg, p.o.) ⁶	10 TAB zu 500 mg –	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	4,0	2,68 €
		- 3,32 €	- 0,17 €	- 0,14 €	- 3,01 €		- 3,01 €

⁶ Festbetrag

	10 TAB zu 1 000 mg						
Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc- Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
<i>Prämedikation für Rituximab + Lenalidomid</i>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	8,0	70,20 €
Paracetamol (500 mg – 1 000 mg, p.o.) ⁶	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	8,0	2,68 €
	–	-	-	-	-		-
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		3,01 €
Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc- Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
<i>Mosunetuzumab</i>							
<i>Prämedikation für die ersten beiden Zyklen</i>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	4,0	35,10 €
Paracetamol (500 mg – 1 000 mg, p.o.) ⁶	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	4,0	2,68 €
	–	-	-	-	-		-
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		3,01 €
Dexamethason (20 mg, i. v.) ⁶	10 AMP zu 4 mg	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €	4,0	29,42 €
<i>Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>							
Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc- Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>							
Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €

anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Tab: 1. August 2025

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 folgen den 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 beziehungsweise § 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 Satz 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 Satz 4 SGB V 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:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

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: Mai 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen beziehungsweise 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 29. Oktober 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 4. April 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. April 2025 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 11. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 25. August 2025 statt.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. September 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. August 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. September 2025 17. September 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. September 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 2. Oktober 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Oktober 2025 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 18. September 2025 (BANz AT 21.10.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel gemäß dem Beschluss vom 16. November 2023 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Lisocabtagen maraleucel

Beschluss vom: 2. Oktober 2025

In Kraft getreten am: 2. Oktober 2025

BAnz AT 06.11.2025 B7

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. März 2025):

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Oktober 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab-Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel und
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-47), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
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

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

circa 370 bis 840 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: 22. Juli 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/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, Vorbeugung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen, sowie zum Risiko eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zur Lagerung und Transport sowie 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 vier 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 des Arzneimittels für neuartige Therapien (Advanced Medicine Therapeutic Product, ATMP) Lisocabtagen maraleucel im Anwendungsgebiet des follikulären Lymphoms gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage 1 „Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien“ der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

Zu den derzeit zugelassenen CD19- oder BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien liegt ein Rote-Hand-Brief vor, welcher über das Auftreten sekundärer Malignome mit T-Zell-Ursprung, einschließlich chimärer Antigenrezeptor (CAR)-positiver Malignome, berichtet. Patientinnen und Patienten, die mit CAR-T-Zellprodukten behandelt wurden, sollten daher lebenslang auf das Auftreten sekundärer Malignome überwacht werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Lisocabtagen maraleucel</i>	
Lisocabtagen maraleucel	227 500,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>759,45 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individualisierte Therapie unter Auswahl von	
<i>Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>	
Zanubrutinib	66 643,53 €
Obinutuzumab	27 994,06 €
Gesamt	94 637,59 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>10,49 €</i>
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>	
Bendamustin	6 148,05 €
Obinutuzumab	27 994,06 €
Gesamt	34 142,11 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>10,49 €</i>
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>	
Lenalidomid	428,68 €
Rituximab	21 535,20 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt	21 963,88 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	83,37 € - 83,70 €
<i>Rituximab-Monotherapie</i>	
Rituximab	10 767,60 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	48,27 € - 48,60 €
<i>Tisagenlecleucel</i>	
Tisagenlecleucel	239 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	419,90 €
<i>Mosunetuzumab-Monotherapie</i>	
Mosunetuzumab	73 882,75 € - 139 676,71 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	67,20 € - 67,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
<i>Lisocabtagen maraleucel</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 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
<i>Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,2	1 120 €
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	2	6	1 200 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Lösung				
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 - 9:</u> 1	11,2	1 120 €
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>					
<i>Rituximab</i>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Induktions- therapie:</u> 4 <u>Erhaltungs- therapie:</u> 1	<u>Induktions- therapie:</u> 1 <u>Erhaltungs- therapie:</u> 4	800 €
<i>Rituximab-Monotherapie</i>					
<i>Rituximab</i>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4	400 €
<i>Tisagenlecleucel - 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 €
<i>Mosunetuzumab-Monotherapie</i>					
Mosunetuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>ab Zyklus 2:</u> 1	10 - 19	1 000 € - 1 900 €

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:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

- 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 2. Oktober 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 2. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 06.11.2025 B7

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. April 2025 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 15. Juli 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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 Ärztesgesellschaften 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: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vorthe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lisocabtagen maraleucel
- **Handelsname:** Breyanzi
- **Therapeutisches Gebiet:** Follikuläres Lymphom (FL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Vorgangsnummer:** 2025-04-15-D-1196

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 500,85 kB)

Modul 2

(PDF 888,62 kB)

Modul 3

(PDF 1,21 MB)

Modul 4

(PDF 4,51 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 9,75 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,52 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi)

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel und
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.

Stand der Information: Februar 2025

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 15.07.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 556,62 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 210,88 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2025
 - Mündliche Anhörung: 25.08.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.08.2025 **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 37,34 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 Ärztesellschaften 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 **05.08.2025** 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 - 2025-04-15-D-1196*). 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 beigelegt 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 25.08.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.08.2025 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: Anfang Oktober 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vorthe

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.09.2022 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.06.2023 (Verfahren abgeschlossen)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. August 2025 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	05.08.2025
Gilead Sciences GmbH	21.07.2025
Regeneron GmbH	04.08.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.08.2025
DAG-HSZT, DGHO, GLA	06.08.2025

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						
Fr. Rieder	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Hofmann-Xu	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Hliscs	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Pohl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gilead Sciences GmbH						
Hr. Dr. Finzsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Regeneron GmbH						
Fr. Gottswinter	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Rüb	ja	ja	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DAG-HSZT, DGHO, GLA						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Buske	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Dreger	nein	ja	ja	ja	ja	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	05.08.2025
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Struktur der Stellungnahme Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) bezieht im Rahmen der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) Stellung zu den folgenden Themen: Teil I: Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten • Präambel Teil II: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten • Anmerkung (1): Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet • Anmerkung (2): Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in der Studie CA082-092 • Anmerkung (3): Vollständiger Studienpool und systematische Confounderidentifikation • Anmerkung (4): Patientenrelevanz der Endpunkte Ansprechen und progressionsfreies Überleben im vorliegenden Anwendungsgebiet • Anmerkung (5): Studie TRANSFORM FL • Anmerkung (6): Patientenzahlen im Anwendungsgebiet	

Präambel

BMS nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Liso-Cel für das Anwendungsgebiet (AWG) „Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie“ (Vorgangsnummer: 2025-04-15-D-1196) (1).

Das vorliegende AWG umfasst Patient:innen mit einem klassischen FL (classical FL, cFL) (FL des Grades 1 bis 3A), die sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden und schließt auch Patient:innen mit Hochrisikomerkmale ein. Therapeutische Fortschritte und die Zulassung T-Zell-basierter Immuntherapien haben die Behandlungsoptionen im AWG generell und insbesondere für Hochrisiko-Patient:innen deutlich verbessert. Dennoch gilt das rezidierte oder refraktäre FL im fortgeschrittenen Stadium in der Regel als nicht heilbar (2, 3). Obwohl die meisten Patient:innen in der Erstlinientherapie meist gut auf die Induktionstherapie ansprechen, nimmt das Ansprechen in den folgenden Therapielinien immer weiter ab (4–6). Die Prognose verschlechtert sich mit jedem Rezidiv und jeder weiteren Therapielinie, da sowohl die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes tiefes Ansprechen als auch die Dauer des Ansprechens abnehmen und sich das Risiko einer Transformation in ein aggressives B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom erhöht (4, 6–9). Zudem sinkt die Lebensqualität der Patient:innen aufgrund der kontinuierlichen Gabe von konventionellen Therapien und der damit verbundenen kumulativen Toxizität zunehmend (10). Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf, die Therapieoptionen um wirksame und gut verträgliche Optionen zu erweitern, die unter Erhalt der Lebensqualität eine langanhaltende Remission induzieren, eine therapiefreie Zeit ermöglichen und das Überleben verlängern können.

Die Chimäre Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zelltherapie Liso-Cel weist aufgrund ihres sehr guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils einen deutlichen medizinischen Nutzen auf und kann somit den Bedarf nach einer neuen, wirksamen und sicheren Therapie für Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer

Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
systemischen Therapie decken. Liso-Cel bietet die Chance, mit einer einmaligen Gabe Langzeitremissionen zu erzielen, ein therapiefreies Intervall zu ermöglichen sowie mit einer guten Verträglichkeit bzw. einem gut handhabbarem Sicherheitsprofil die Lebensqualität zu verbessern. Insbesondere auch für Patient:innen mit Hochrisikomerkmale und einer schlechten Prognose stellt Liso-Cel eine wichtige neue Behandlungsoption dar. Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) heben übereinstimmend mit den deutschen medizinischen Fachgesellschaften bzw. klinischen Fachexpert:innen vor allem die Behandlung mit T-Zell-basierten Immuntherapien (CAR-T-Zellen und bispezifische Antikörper) als relevante und präferierte Behandlungsoptionen für Patient:innen im vorliegenden AWG hervor (11–15). T-Zell-basierte Immuntherapien stellen demnach im vorliegenden AWG die Standardtherapie dar und sollen laut klinischen Fachexpert:innen als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für eine T-Zell-basierte Immuntherapie wie Liso-Cel erachtet werden (11). Entsprechend sieht BMS neben den vom G-BA benannten Therapieoptionen Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel auch Epcoritamab und Axicabtagen-Ciloleucel (nach mindestens drei vorherigen systemischen Therapien) als Teil der zVT (Details siehe Anmerkung (1) Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet). Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Liso-Cel im AWG erfolgte auf Basis der Zulassungsstudie TRANSCEND FL sowie der nicht-interventionellen Studie CA082-092 in der Liso-Cel mittels ITC mit den relevanten zVT-Optionen verglichen wurde. In der zugrundeliegenden einarmigen Phase 2 Zulassungsstudie TRANSCEND FL wurde nach der Einmalinfusion von Liso-Cel ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen berichtet. Zum Datenschnitt vom 10.01.2024 (siehe Tabelle 3 im Anhang) lag die Gesamtansprechrate bei 93,0 %. Dabei	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erreichten fast alle Patient:innen (90,4 %) ein tiefes Ansprechen in Form einer kompletten Remission und eine weiterhin anhaltende Tumorkontrolle (mediane Dauer des Ansprechens nicht erreicht) zu 30,0 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit. Die hohen Ansprechraten mit gleichzeitig tiefen Remissionen bestätigen sich über alle durchgeführten Subgruppenanalysen hinweg, inklusive Patient:innen mit Hochrisikomerkmalen. Zudem hielt die komplette Remission für einen hohen Anteil (77,3 %) der Patient:innen mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten weiterhin an. Die mediane Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie war zum Datenschnitt noch nicht erreicht. Die Mehrheit (86,4 %) der Patient:innen benötigte auch drei Jahre nach der Infusion von Liso-Cel keine Folgetherapie und konnte dadurch von einer langen therapiefreien Zeit profitieren. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die mediane Überlebenszeit für Liso-Cel noch nicht erreicht, die Überlebensrate lag nach zwei Jahren bei 87,5 % und nach drei Jahren bei 85,8 % vergleichbar hoch. Die Verträglichkeit von Liso-Cel bestätigt sich, in dem für diese CAR-T-Zelltherapie bereits bekannten und sehr gut handhabbaren Sicherheitsprofil, mit einer niedrigen Rate an CAR-T-Zelltherapie assoziierten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI), die mehrheitlich von niedrigem Schweregrad und reversibel waren. So trat ein höhergradiges (Common Technology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3) Zytokin-Freisetzungssyndrom bei einer Patientin/einem Patienten (0,9 %) oder eine Neurologische Toxizität bei nur drei Patient:innen (2,8 %) auf. Es wurden keine Schweregrade von 4 oder 5 hierfür berichtet. Hinsichtlich der von den Patient:innen berichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Patient Reported Outcomes, PRO) zeigten sich ebenfalls deutliche Verbesserungen gegenüber Baseline für die Mehrheit der Patient:innen. Die einmalige Infusion von Liso-Cel kann somit zu tiefen und langanhaltenden Remissionen der Erkrankung bei einem zugleich sehr gut handhabbaren Sicherheitsprofil führen. Für Patient:innen bedeutet die	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie mit Liso-Cel eine relevante und anhaltende Verbesserung der Lebensqualität sowie eine therapiefreie Zeit. Mit dem aktuellen Datenschnitt vom 31.03.2025 mit längerer Nachbeobachtungszeit liegen weiterhin konsistente Ergebnisse für die klinisch bedeutsame Wirksamkeit von Liso-Cel im AWG vor. Es wurden eine klinisch bedeutsame Überlebensrate und dauerhafte Ansprechen beobachtet. Die Ergebnisse für Gesamtansprechrate und komplettes Ansprechen sind vergleichbar mit denen aus dem vorherigen Datenschnitt. Die mediane Dauer des Ansprechens, das PFS und das OS wurden weiterhin nicht erreicht. Im Hinblick auf die Verträglichkeit bestätigen sich die Ergebnisse des vorherigen Datenschnittes ohne Auftreten neuer Sicherheitsereignisse ebenfalls (16). Die für die Zusatznutzenbewertung zugrunde liegende Studie CA082-092 stellt die bestverfügbare Evidenz von Liso-Cel im Vergleich zur zVT dar. Auf Basis der in dieser Studie dargestellten Matching-adjustierten indirekten Vergleiche (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC, im Folgenden als ITC bezeichnet) lässt sich der Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT ableiten. Die im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse der ITC der Studie CA082-092 von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) sowie Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) werden in der vorliegenden Stellungnahme erweitert. Zum einen werden die Ergebnisse des ITC von Liso-Cel gegenüber Epcoritamab (aus der Studie EPCORE NHL-1) ergänzt, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vorlagen. Zum anderen werden die Ergebnisse der ITC von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Epcoritamab zur Ableitung des Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) der	

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Nutzenkategorie Mortalität herangezogen. Dabei werden die aktuellen Datenschnitte der jeweiligen Studien berücksichtigt. Diese ermöglichen aufgrund der längeren Nachbeobachtungszeiten sowohl in der Liso-Cel-TRANSCEND FL- Studie als auch in den Studien zur zVT die Durchführung der ITC für das OS (Details siehe spezifische Aspekte, Anmerkung (2)). Die aktualisierten ITC zeigen für Liso-Cel gegenüber der zVT (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Mosunetuzumab und Epcoritamab) über alle Endpunktkategorien hinweg statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel und keine statistisch signifikanten Nachteile. Die Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber der zVT ist in Tabelle 1 dargestellt. Die Übersicht entspricht derjenigen aus dem Dossier, ergänzt um die Ableitung des Zusatznutzens im Endpunkt OS sowie um die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene des ITC von Liso-Cel gegenüber Epcoritamab. Tabelle 1: Übersicht zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber den CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sowie gegenüber den bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab und Epcoritamab aus der Studie CA082-092					
Nutzen- kategorie	Endpunkt	CAR-T		Bispezifische Antikörper	
		Tisagenlecleucel	Axicabtagen- Ciloleucel	Mosunetuzumab	Epcoritamab
Mortalität	OS	Zusatznutzen nicht belegt	Nicht quantifizierbar	Zusatznutzen nicht belegt	Erheblich
Morbidität	ORR	Nicht quantifizierbar	Nicht quantifizierbar	Gering	Gering

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	CRR	Gering	Gering	Beträchtlich	Beträchtlich	
	DOR	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt	Beträchtlich	Beträchtlich	
	PFS	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt	Erheblich	Erheblich	
Verträglich keit	Zytokinfreisetzungs syndrom (als jegliches UE)	Zusatznutzen nicht belegt	Nicht quantifizierbar	Zusatznutzen nicht belegt	Zusatznutzen nicht belegt	
	Zytokinfreisetzungs syndrom (CTCAE Grad>=3)	-	Erheblich	Zusatznutzen nicht belegt	-	
	Neurologische Toxizität (als jegliches UE)	Erheblich	Erheblich	Zusatznutzen nicht belegt	-	
	Neurologische Toxizität (CTCAE Grad>=3)	Nicht quantifizierbar	Erheblich	-	-	
	Infektionen (als jegliches UE)	Zusatznutzen nicht belegt	Beträchtlich	-	-	
	Infektionen (CTCAE Grad>=3)	Zusatznutzen nicht belegt	Nicht quantifizierbar	-	-	
	CTCAE Grad 3/4 Infektionen	-	-	Erheblich	-	
	Länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad>=3)	-	Nicht quantifizierbar	-	-	
Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); Liso-Cel: Lisocabtagen						

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
maraleucel; ORR: Gesamtansprechen (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UE: Unerwünschtes Ereignis. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz zeigen sich über alle durchgeführten ITC-Analysen hinweg robuste Vorteile für Liso-Cel, sodass ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT abgeleitet werden kann. Diese Vorteile spiegeln sich in der Endpunktkategorie Mortalität in einem verbesserten Gesamtüberleben gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel und Epcoritamab wider. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich deutliche Vorteile von Liso-Cel in einer höheren Ansprechrage, insbesondere in der Rate des kompletten Ansprechens gegenüber den CAR-T-Zelltherapien und bispezifischen Antikörpern, sowie für die Dauer des Ansprechens und des progressionsfreien Überlebens gegenüber den bispezifischen Antikörpern. In der Endpunktkategorie Verträglichkeit, zeigt sich zudem das bekannte und gut handhabbare Sicherheitsprofil mit sehr niedrigen Raten an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologischer Toxizität und Infektionen. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb der Endpunktkategorien sowie der Limitationen von ITC-Analysen ohne Brückenkomparator und der damit verbundenen Unsicherheit, ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber der zVT. Zur Einordnung des medizinischen Nutzens von Liso-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen legt BMS im Dossier die nicht-interventionelle Studie CA082-013 ergänzend vor. Entsprechend den aktuellen Leitlinienempfehlungen und der im Dossier hergeleiteten zVT wird diese Studie jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung für Liso-Cel herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie auf Basis von ITC ist im Dossier in Modul 4.4.2 dargestellt. Innerhalb der Studie zeigen sich über alle durchgeführten Analysen zur Wirksamkeit hinweg konstante Ergebnisse zum Vorteil von Liso-Cel. Nachfolgend wird von BMS zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung genommen.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6	Anmerkung (1): Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet Anmerkung des IQWiG: S. I.6: „Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 25.02.2025 angepasst. Der pU weicht von der aktuellen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Zwar sieht er ebenfalls eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie an, allerdings zum Teil unter Benennung anderer bzw. weiterer Therapieoptionen. So benennt der pU übereinstimmend mit der Festlegung des G-BA Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie, benennt aber abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zusätzlich Axicabtagen-Ciloleucel (für Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorherigen systemischen Therapien) und Epcoritamab als Therapieoptionen. Die 3 weiteren vom G-BA genannten Optionen (Bendamustin + Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab sowie Rituximab als Monotherapie) sieht der pU nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.“ Stellungnahme BMS: BMS weist darauf hin, dass aufgrund der dynamischen Entwicklungen in der Therapielandschaft weder die für Deutschland relevante S3-Leitlinie von 2020 noch die europäische Leitlinie der European Society for Medical Oncology	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.3: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel: Individualisierte Therapie unter Auswahl von • Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, • Lenalidomid + Rituximab, • Rituximab Monotherapie, • Mosunetuzumab, • Tisagenlecleucel und • Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab [...]

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)
	(ESMO) von 2021 den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse adäquat abbilden. Demgegenüber berücksichtigen die aktuellen Leitlinien der DGHO sowie des NCCN mit einem Veröffentlichungsdatum von 2025 den derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse (13, 15). Diese Leitlinien heben übereinstimmend mit den deutschen medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Fachexpert:innen vor allem die Behandlung mit CAR-T-Zellen oder bispezifischen Antikörpern als relevante und präferierte Behandlungsoptionen für Patient:innen im vorliegenden AWG hervor (11–13, 15). Diese umfassen neben den vom G-BA bereits benannten Therapieoptionen Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab auch Axicabtagen-Ciloleucel (nach mindestens drei vorherigen systemischen Therapien) sowie Epcoritamab. Sowohl Epcoritamab, welches am 16.08.2024 eine Zulassung als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit einem rezidierten oder refraktären FL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie erhalten hat, als auch Axicabtagen-Ciloleucel (nach mindestens drei vorherigen systemischen Therapien), welches seit Juni 2022 in der EU für das rezidierte oder refraktäre FL zugelassen ist, werden in den aktuellen Leitlinien gleichermaßen wie Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab empfohlen (13, 15). Es ist davon auszugehen, dass beide Therapieoptionen, ebenso wie Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab, inzwischen in der Versorgung etabliert sind. T-Zell-basierte Immuntherapien	Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein einheitlicher Behandlungsstandard ableiten. Die S3-Leitlinie verweist auf eine individualisierte Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand bei der Wahl der Therapie eine besondere Rolle spielen. Bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach Chemoimmuntherapie sollte gemäß S3-Leitlinie erneut eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Weiterhin geht aus der Leitlinie hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom eingesetzt werden sollen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, die einzige zugelassene Chemoimmuntherapie dar. Vor diesem Hintergrund wird Obinutuzumab in Kombination mit

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)
	(CAR-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper) stellen demnach die neue Standardtherapie im vorliegenden AWG von Liso-Cel dar, während beispielsweise Chemoimmuntherapien durch die Einführung dieser Therapien im vorliegenden AWG weitestgehend abgelöst wurden. Entsprechend schlussfolgern die klinischen Fachexpert:innen, dass für eine T-Zell-basierte Immuntherapie andere T-Zell-basierte Immuntherapien die geeignete Vergleichstherapie darstellen, da man diese alternativ anwenden würde (11). Entsprechend sieht BMS neben den vom G-BA benannten Therapieoptionen Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel auch Epcoritamab und Axicabtagen-Ciloleucel (nach mindestens drei vorherigen systemischen Therapien) als Teil der zVT. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung von Axicabtagen-Ciloleucel (nach mindestens drei vorherigen systemischen Therapien) und Epcoritamab neben Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als relevante Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten zVT.	Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, als Therapieoption für die individualisierte Therapie bestimmt. Entsprechend der S3-Leitlinie kann in der rezidierten Therapiesituation insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden. Eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Rituximab kann entsprechend der S3-Leitlinie vor allem bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach einer Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind. Entsprechend der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften stellen Behandlungen mit CAR-T-Zelltherapien sowie mit dem bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab relevante Behandlungsoptionen in der Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms dar. Für die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) und für den bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 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)
		wurde in der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2028 befristet. In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers werden Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie bestimmt. Darüber hinaus werden die Chemotherapieregime CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) und MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison), jeweils in Kombination mit Rituximab, beziehungsweise bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Riuximabtherapie in Kombination mit Obinutuzumab, von der S3-Leitlinie empfohlen. Diese Chemotherapieregime sind jedoch in Kombination mit Rituximab beziehungsweise Obinutuzumab nicht zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel ging aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass

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)
		insbesondere für Patientinnen und Patienten, die bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind. Diese Chemo-beziehungsweise Chemoimmuntherapien werden daher nicht als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Weiterhin kommen entsprechend ihres Zulassungsstatus die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und Cyclophosphamid, jeweils als Monotherapie, grundsätzlich in Betracht. Für diese Monotherapien lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch keine Empfehlung ableiten, weshalb sie keine geeigneten Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie darstellen. Außerdem sind die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Idelalisib wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. März 2015 festgestellt, dass ein

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)
		Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt, da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind. Aus der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften geht hervor, dass Idelalisib aufgrund seines Nebenwirkungsprofils, insbesondere Infektionen und Virämien, erst in späteren Therapielinien empfohlen wird. Für Duvelisib wurde mit Beschluss vom 21. Juli 2022 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Das Arzneimittel ist zudem in Deutschland nicht im Handel. Idelalisib und Duvelisib kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel steht eine weitere, für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 wurde für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten. Auch vor dem

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)
		Hintergrund, dass mit Tisagenlecleucel bereits eine CAR-T-Zelltherapie mit konkreter Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Beschluss vom 6. Juni 2024) wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Obinutuzumab festgestellt. In der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften wird ausgeführt, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine weitere relevante Behandlungsoption in der Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms darstellt. Daher bestimmt der G-BA Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab als einen weiteren geeigneten Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie. Des Weiteren sind Epcoritamab als Monotherapie und Odronextamab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulären Lymphom zugelassen. In der Nutzenbewertung zu Epcoritamab wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine

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)
		geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten (Beschluss vom 6. März 2025). Für den Wirkstoff Odronextamab liegt kein Beschluss über die Bewertung eines Zusatznutzens vor. Zusammengenommen kann der therapeutische Stellenwert sowohl von Epcoritamab als auch von Odronextamab derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Beide Therapieoptionen werden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, Rituximab-Monotherapie, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine

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)
		individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand zu berücksichtigen. [...]
S. I. 20 Z.11ff	Anmerkung (2): Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in der Studie CA082-092 Anmerkung des IQWiG: <i>S. I. 20.: „Es liegen keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor (Datenschnitt TRANSCEND FL 27.01.2023).“</i> Stellungnahme BMS: BMS weist darauf hin, dass im Dossier Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität und Verträglichkeit dargestellt wurden. Die Patientenrelevanz der Endpunkte Ansprechen und progressionsfreies Überleben (PFS) der Kategorie Morbidität wird für das AWG unter Anmerkung (4) beschrieben. Mit der vorliegenden Stellungnahme legt BMS weitere, aktualisierte Ergebnisse der Studie CA082-092 inklusive der Kategorie Mortalität	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Bewertung: Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie TRANSCEND FL ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Dies gilt auch unter Berücksichtigung der im Stimmnahmeverfahren nachgereichten Daten. MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als

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)
	mit Daten zum OS vor (siehe Präambel und Tabelle 2) (Hinweis: Die durchführbaren ITC zum OS anhand der aktuellen Datenschnitte der jeweiligen Studie wurden im Dossier in Anhang 4-G als ergänzende Evidenz dargestellt, da die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis des zulassungsrelevanten Datenschnitts der Studie TRANSCEND FL vom 27.01.2023 im Rahmen der ITC in der Studie CA082-092 erfolgte. Aufgrund der Bedeutung der OS-Daten zieht BMS diese in der vorliegenden Stellungnahme zur Ableitung des Zusatznutzens für die Mortalität heran). Zusätzlich wird auf Basis der aktuellen Ergebnisse der Studie CA082-092 der ITC von Liso-Cel gegenüber dem bispezifischen Antikörper Epcoritamab ergänzt (siehe Tabelle 2). Auf dieser Grundlage wird der Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT abgeleitet (siehe Tabelle 1). Zusammenfassend liegen vollständige Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Nutzenkategorie Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber der zVT herangezogen werden können (siehe Tabelle 2). Alle Ergebnisse zu den ITC auf Basis der aktuellen Datenschnitte sind im Detail in Tabelle 4 bis Tabelle 7 im Anhang dargestellt. Tabelle 2: Übersicht der Ergebnisse und des Zusatznutzens für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber	sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Darüber hinaus sind die in der Studie CA082-092 durchgeführten Vergleiche von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel und Epcoritamab für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Optionen nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind. Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen. [...]

Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Epcoritamab aus der Studie CA082-092

Liso-Cel Vergleich mit ^a Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
	Patient:innen mit Ergebnis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
Mortalität			
OS			
Mosunetuzumab Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,71 [0,29; 1,75]; p = 0,4528	ZN nicht belegt
Mosunetuzumab Sensitivitäts- analyse ^c	NR [NR; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,79 [0,31; 2,03]; p = 0,6306	
Tisagenlecleucel Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. NR [34,5; NR]	HR: 0,81 [0,20; 3,28]; p = 0,7728	ZN nicht belegt
Tisagenlecleucel Sensitivitäts- analyse ^d	NR [NR; NR] vs. NR [34,5; NR]	HR: 0,93 [0,38; 2,26]; p = 0,8759	
Axicabtagen- Ciloleucel Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. NR [31,6; NR]	HR: 0,51 [0,13; 2,00]; p = 0,3377	Nicht quantifizierbar
Axicabtagen- Ciloleucel Sensitivitäts- analyse ^{e,i}	NR [NR; NR] vs. NR [31,6; NR]	HR: 0,40 [0,17; 0,96] p = 0,0392	
Epcoritamab Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,33 [0,17; 0,66]; p = 0,0016	Erheblich
Epcoritamab Sensitivitäts- analyse ^h	NR [NR; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,34 [0,17; 0,70]; p = 0,0034	
Morbidität			
ORR			

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					
	Mosunetuzumab Hauptanalyse	93,8 % vs. 80,0 %	RR: 1,17 [1,02; 1,34]; p = 0,022	Gering		
	Mosunetuzumab Sensitivitäts- analyse ^c	97,9 % vs. 80,0 %	RR: 1,22 [1,07; 1,40]; p = 0,003			
	Tisagenlecleucel Hauptanalyse	93,6 % vs. 86,2 %	RR: 1,09 [0,95; 1,25]; p = 0,2402	Nicht quantifizierbar		
	Tisagenlecleucel Sensitivitäts- analyse ^d	96,1 % vs. 86,2 %	RR: 1,12 [1,00; 1,24]; p = 0,0437			
	Axicabtagen- Ciloleucel Hauptanalyse	99,9 % vs. 94,2 %	RR: 1,06 [1,00; 1,12]; p = 0,0475	Nicht quantifizierbar		
	Axicabtagen- Ciloleucel Sensitivitäts- analyse ^e	97,1 % vs. 94,2 %	RR: 1,03 [0,96; 1,11]; p = 0,4116			
	Epcoritamab Hauptanalyse	92,5 % vs. 82,0 %	RR: 1,13 [1,01; 1,26]; p = 0,0363	Gering		
	Epcoritamab Sensitivitäts- analyse ^c	97,5 % vs. 82,0 %	RR: 1,19 [1,07; 1,32]; p = 0,0013			
	CRR					
	Mosunetuzumab Hauptanalyse	90,6 % vs. 60,0 %	RR: 1,51 [1,15; 1,99]; p = 0,0031	Beträchtlich		

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					
	Mosunetuzumab Sensitivitäts- analyse ^c	93,1 % vs. 60,0 %	RR: 1,55 [1,17; 2,05]; p = 0,002			
	Tisagenlecleucel Hauptanalyse	92,0 % vs. 69,1 %	RR: 1,33 [1,06; 1,68]; p = 0,0153	Gering		
	Tisagenlecleucel Sensitivitäts- analyse ^d	91,9 % vs. 69,1 %	RR: 1,33 [1,08; 1,63]; p = 0,0062			
	Axicabtagen- Ciloleucel Hauptanalyse	99,2 % vs. 79,1 %	RR: 1,25 [1,09; 1,45]; p = 0,0019	Gering		
	Axicabtagen- Ciloleucel Sensitivitäts- analyse ^e	96,7 % vs. 79,1 %	RR: 1,22 [1,06; 1,42]; p = 0,007			
	Epcoritamab Hauptanalyse	90,8 % vs. 62,5 %	RR: 1,45 [1,17; 1,80]; p = 0,0007	Beträchtlich		
	Epcoritamab Sensitivitäts- analyse ^h	95,4 % vs. 62,5 %	RR: 1,53 [1,23; 1,90]; p = 0,0001			
	DOR					
	Mosunetuzumab Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. 22,8 [13,7; NR]	HR: 0,34 [0,18; 0,63]; p = 0,0006	Beträchtlich		
	Mosunetuzumab Sensitivitäts- analyse ^c	NR [18,0; NR] vs. 22,8 [13,7; NR]	HR: 0,37 [0,18; 0,73]; p = 0,0043			

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)
	Tisagenlecleucel Hauptanalyse Tisagenlecleucel Sensitivitäts- analyse^d Axicabtagen- Ciloleucel Hauptanalyse Axicabtagen- Ciloleucel Sensitivitätsanalyse^e Epcoritamab Hauptanalyse Epcoritamab Sensitivitäts- analyse^h PFS Mosunetuzumab Hauptanalyse Mosunetuzumab Sensitivitäts- analyse^c Tisagenlecleucel Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. NR [NR; NR] NR [16,9; NR] vs. NR [NR; NR] NR [10,1; NR] vs. NR [18,0; NR] NR [18,0; NR] vs. NR [18,0; NR] NR [30,9; NR] vs. NR [13,8]; NR NR [30,9; NR] vs. NR [13,8]; NR NR [NR; NR] vs. 18 [10,8; NR] NR [19,0; NR] vs. 18 [10,8; NR] NR [5,6; NR] vs. NR [12,3; NR]	HR: 0,47 [0,14; 1,65]; p = 0,2399 HR: 0,64 [0,31; 1,32]; p = 0,2278 HR: 1,26 [0,52; 3,05]; p = 0,6139 HR: 0,71 [0,29; 1,74]; p = 0,4533 HR: 0,41 [0,23; 0,73]; p = 0,0025 HR: 0,43 [0,24; 0,77]; p = 0,0046 HR: 0,28 [0,16; 0,49]; p < 0,0001 HR: 0,33 [0,18; 0,61]; p = 0,0004 HR: 0,62 [0,21; 1,87]; p = 0,3993	ZN nicht belegt ZN nicht belegt Beträchtlich Erheblich ZN nicht belegt	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				
	Tisagenlecleucel Sensitivitäts- analyse ^d	NR [17,5; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,56 [0,27; 1,13]; p = 0,1036		
	Axicabtagen- Ciloleucel Hauptanalyse	NR [10,6; NR] vs. NR [23,9; NR]	HR: 1,14 [0,47; 2,74]; p = 0,7767	ZN nicht belegt	
	Axicabtagen- Ciloleucel Sensitivitäts- analyse ^e	NR [19,0; NR] vs. NR [23,9; NR]	HR: 0,72 [0,31; 1,67]; p = 0,4453		
	Epcoritamab Hauptanalyse	NR [30,6; NR] vs. 22,9 [11,6; NR]	HR: 0,33 [0,17; 0,66]; p < 0,0001	Erheblich	
	Epcoritamab Sensitivitäts- analyse ^h	NR [31,8; NR] vs. 22,9 [11,6; NR]	HR: 0,36 [0,22; 0,60]; p < 0,0001		
	Verträglichkeit - UESI				
	Zytokinfreisetzungssyndrom (als jegliches UE)				
	Mosunetuzumab Hauptanalyse ^f	59,8 % vs. 44,0 %	RR: 1,35 [0,92; 1,98]; p = 0,1292	ZN nicht belegt	
	Tisagenlecleucel Hauptanalyse	71,0 % vs. 48,5 %	RR: 1,47 [0,96; 2,25]; p = 0,0799	ZN nicht belegt	
	Tisagenlecleucel Sensitivitäts- analyse ^c	59,1 % vs. 48,5 %	RR: 1,22 [0,86; 1,72]; p = 0,2606		

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				
	Axicabtagen-Ciloleucel Hauptanalyse	72,2 % vs. 78,0 %	RR: 0,92 [0,76; 1,13]; p = 0,4328	Nicht quantifizierbar	
	Axicabtagen-Ciloleucel Sensitivitäts-analyse ^c	64,3 % vs. 78,0 %	RR: 0,82 [0,69; 0,98]; p = 0,0267		
	Epcoritamab Hauptanalyse ^f	59,3 % vs. 48,8 %	RR: 1,22 [0,87; 1,71]; p = 0,2420	ZN nicht belegt	
	Zytokinfreisetzungssyndrom (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)				
	Mosunetuzumab Hauptanalyse ^f	1,0 % vs. 2,2 %	RR: 0,45 [0,15; 1,38]; p = 0,1642	ZN nicht belegt	
	Tisagenlecleucel Hauptanalyse	Nicht berechnet, da keine Ereignisse in ELARA		-	
	Tisagenlecleucel Sensitivitäts-analyse ^d				
	Axicabtagen-Ciloleucel Hauptanalyse	1,0 % vs. 6,5 %	RR: 0,15 [0,09; 0,25]; p < 0,0001	Erheblich	
	Axicabtagen-Ciloleucel Sensitivitäts-analyse ^e	0,3 % vs. 6,5 %	RR: 0,04 [0,04; 0,05]; p < 0,0001		
	Epcoritamab Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da keine Ereignisse in EPCORE NHL-1		-	
	Neurologische Toxizität (als jegliches UE)				

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					
	Mosunetuzumab Hauptanalyse ^f	11,3 % vs. 5,6 %	RR: 2,03 [0,25; 16,30]; p = 0,5057	ZN nicht belegt		
	Tisagenlecleucel Hauptanalyse	15,9 % vs. 37,1 %	RR: 0,43 [0,31; 0,60]; p < 0,0001	Erheblich		
	Tisagenlecleucel Sensitivitäts- analyse ^d	8,1 % vs. 37,1 %	RR: 0,22 [0,18; 0,26]; p < 0,0001			
	Axicabtagen- Ciloleucel Hauptanalyse	17,6 % vs. 56,5 %	RR: 0,31 [0,25; 0,39]; p < 0,0001	Erheblich		
	Axicabtagen- Ciloleucel Sensitivitäts- analyse ^e	13,2 % vs. 56,5 %	RR: 0,23 [0,20; 0,27]; p < 0,0001			
	Epcoritamab Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da keine Ereignisse in EPCORE NHL-1		-		
	Neurologische Toxizität (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)					
	Mosunetuzumab Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		-		
	Tisagenlecleucel Hauptanalyse	1,2 % vs. 3,1 %	RR: 0,39 [0,11; 1,35]; p = 0,1392	Nicht quantifizierbar		
	Tisagenlecleucel Sensitivitäts- analyse ^d	1,1 % vs. 3,1 %	RR: 0,35 [0,15; 0,82]; p = 0,016			

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				
	Axicabtagen-Ciloleucel Hauptanalyse	0 % vs. 15 %	Nicht berechnet, da keine Ereignisse in TRANSCEND FL ^g	Erheblich	
	Axicabtagen-Ciloleucel Sensitivitätsanalyse ^e	0,4 % vs. 15 %	RR: 0,03 [0,03; 0,03]; p < 0,0001		
	Epcoritamab Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da keine Ereignisse in EPCORE NHL-1		-	
	Infektionen (als jegliches UE)				
	Mosunetuzumab Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		-	
	Tisagenlecleucel Hauptanalyse	16,2 % vs. 18,6 %	RR: 0,87 [0,42; 1,83]; p = 0,7143	ZN nicht belegt	
	Tisagenlecleucel Sensitivitätsanalyse ^d	22,4 % vs. 18,6 %	RR: 1,21 [0,58; 2,50]; p = 0,6104		
	Axicabtagen-Ciloleucel Hauptanalyse	28,0 % vs. 51,6 %	RR: 0,54 [0,41; 0,73]; p < 0,0001	Beträchtlich	
	Axicabtagen-Ciloleucel Sensitivitätsanalyse ^e	33,4 % vs. 51,6 %	RR: 0,65 [0,50; 0,84]; p = 0,0009		
	Epcoritamab Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet wegen mangelnder Vergleichbarkeit der Operationalisierungen ^j		-	
	Infektionen (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)				
	Mosunetuzumab Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					
	Tisagenlecleucel Hauptanalyse	11,1 % vs. 5,2 %	RR: 2,16 [0,14; 32,28]; p = 0,5782	ZN nicht belegt		
	Tisagenlecleucel Sensitivitäts- analyse ^d	6,7 % vs. 5,2 %	RR: 1,31 [0,27; 6,42]; p = 0,7423			
	Axicabtagen- Ciloleucel Hauptanalyse	11,5 % vs. 15,3 %	RR: 0,75 [0,36; 1,55]; p = 0,4382	Nicht quantifizierbar		
	Axicabtagen- Ciloleucel Sensitivitäts- analyse ^e	8,7 % vs. 15,3 %	RR: 0,57 [0,34; 0,95]; p = 0,0319			
	Epcoritamab Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet wegen mangelnder Vergleichbarkeit der Operationalisierungen ^j		-		
	CTCAE Grad 3/4 Infektionen					
	Mosunetuzumab Hauptanalyse ^f	5,6 % vs. 14,4 %	RR: 0,39 [0,26; 0,56]; p < 0,0001	Erheblich		
	Tisagenlecleucel Hauptanalyse	Nicht berechnet, da nicht berichtet in ELARA		-		
	Tisagenlecleucel Sensitivitäts- analyse ^d					
	Axicabtagen- Ciloleucel Hauptanalyse	Nicht berechnet, da nicht berichtet in ZUMA- 5		-		
	Axicabtagen- Ciloleucel					

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	Sensitivitäts-analyse ^e			
	Epcoritamab Hauptanalyse	Nicht berechnet wegen mangelnder Vergleichbarkeit der Operationalisierungen ^j		-
	Länger anhaltende Zytopenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)			
	Mosunetuzumab Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		-
	Tisagenlecleucel Hauptanalyse	Nicht berechnet, da nicht berichtet in ELARA		-
	Tisagenlecleucel Sensitivitäts-analyse ^d			
	Axicabtagen-Ciloleucel Hauptanalyse	20,3 % vs. 33,1 %	RR: 0,62 [0,41; 0,93]; p = 0,0215	Nicht quantifizierbar
	Axicabtagen-Ciloleucel Sensitivitäts-analyse ^e	26,9 % vs. 33,1 %	RR: 0,81 [0,55; 1,21]; p = 0,3092	
	Epcoritamab Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in EPCORE NHL-1		-
	a: Für den ITC von Liso-Cel vs. Mosunetuzumab wurden die Studien TRANSCEND FL und GO29781 herangezogen; für den ITC von Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel wurden die Studien TRANSCEND FL und ELARA herangezogen; für den ITC von Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel wurden die Studien TRANSCEND FL und ZUMA-5 herangezogen; für den ITC von Liso-Cel vs. Epcoritamab wurden die Studien TRANSCEND FL und EPCORE NHL-1 herangezogen.			

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)
	b: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines log-binomial-Modells berechnet. Die HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. c: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population aus der Studie TRANSCEND FL. d: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne „Bulky Disease“). e: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten unter Einschluss der Patient:innen aus der Studie TRANSCEND FL, die eine Bridging-Therapie erhielten. f: Die Hauptanalysen für die UESI erfolgten mit der Liso-Cel behandelten Population. Eine Sensitivitätsanalyse wurde für die Verträglichkeit nicht durchgeführt, da es weder relevante Unterschiede zwischen den Analysepopulationen noch zwischen den Adjustierungsszenarien gab, die die Robustheit der Ergebnisse in Frage stellten. g: Ein Vergleich konnte nicht durchgeführt werden, da in der Liso-Cel behandelten Population ohne Patient:innen mit Bridging-Therapie kein Ereignis beobachtet wurde. h: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten mit der Liso-Cel behandelten Population aus der Studie TRANSCEND FL. i: Die Sensitivitätsanalyse für OS erfolgte mit der ITT-Population aus der Studie TRANSCEND FL.	

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)
	j: Ein ITC konnte nicht durchgeführt werden, da in der Studie EPCORE NHL-1 keine Infektionen als Ereignisklasse berichtet wurden. Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intent to Treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); ORR: Gesamtansprechen (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RR: Rate Ratio; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. <u>Mortalität</u> Für die Nutzenkategorie Mortalität zeigt sich anhand des patientenrelevanten Endpunktes OS in der Haupt- und Sensitivitätsanalyse von Liso-Cel gegenüber Epcoritamab ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel. In der Hauptanalyse verringert sich unter Liso-Cel das Sterberisiko um 67 % im Vergleich zu Epcoritamab. Die Sensitivitätsanalyse ist konsistent zur Hauptanalyse und bestätigt den positiven Effekt von Liso-Cel gegenüber Epcoritamab. In der Hauptanalyse von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied, in der Sensitivitätsanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel, wobei sich das Sterberisiko unter Liso-Cel um 60 % verringert im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel. Die Haupt- und Sensitivitätsanalysen gegenüber Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede im OS (siehe Tabelle 2).	

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)
	Insgesamt ergibt sich für die Mortalität somit ein erheblicher Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Epcoritamab und ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel. <u>Morbidität</u> Für den ITC gegenüber Epcoritamab zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel in allen Endpunkten der Morbidität. Dabei zeigen Patient:innen unter Liso-Cel eine um 13 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein Gesamtansprechen und eine um 45 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen im Vergleich zu Epcoritamab. Das Risiko für den Verlust des Ansprechens war unter Liso-Cel um 59 % reduziert, wobei die mediane Dauer des Ansprechens bei Liso-Cel und Epcoritamab noch nicht erreicht war. Das Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung (PFS-Ereignis) unter Liso-Cel war um 67 % reduziert im Vergleich zu Epcoritamab. Die Sensitivitätsanalysen sind konsistent zu den Hauptanalysen und bestätigen den positiven Effekt von Liso-Cel (siehe Tabelle 2). Insgesamt ergibt sich für Liso-Cel für den Endpunkt Ansprechen, komplette Remissionen und der Dauer des Ansprechens ein geringer bzw. beträchtlicher Zusatznutzen und für den Endpunkt PFS ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber Epcoritamab. Die aktualisierten Ergebnisse der ITC von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel für die Endpunkte der Morbidität sind konsistent zu den bereits im Dossier dargestellten Ergebnissen. Die	

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)
	statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel bleiben über alle ITC-Analysen hinweg bestehen (siehe Tabelle 4 bis Tabelle 6 im Anhang). <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> In der Studie CA082-092 wurden keine ITC für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt. <u>Verträglichkeit</u> Für den ITC von Liso-Cel gegenüber Epcoritamab zeigt sich für das Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) Zytokinfreisetzungssyndrom als jegliches UE keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 2). Die aktualisierten Ergebnisse der ITC von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel für die Endpunkte der Kategorie Verträglichkeit sind über alle ITC-Analysen hinweg weitgehend konsistent (siehe Tabelle 4 bis Tabelle 6 im Anhang). <u>Zusammenfassung</u> Zusammenfassend zeigen die durchgeführten ITC konsistente Ergebnisse zugunsten von Liso-Cel zu den patientenrelevanten Endpunkten in den Zusatznutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit -gegenüber der Wirkstoffklasse der bispezifischen Antikörper (Mosunetuzumab und Epcoritamab) und den CAR-T-Zelltherapien (Tisagenlecleucel und Axicabtagen-	

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)
	Ciloleucel). Dabei zeigen sich in den vorgelegten ITC mehrheitlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel und keine statistisch signifikanten Nachteile. Diese Vorteile spiegeln sich hauptsächlich in einer deutlich höheren Ansprechrate von Liso-Cel, insbesondere in der Rate des kompletten Ansprechens bei einem gleichzeitig bekannten und gut handhabbaren Sicherheitsprofil mit sehr niedrigen Raten an höhergradigen (CTCEAE Grad ≥ 3) CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologischer Toxizität sowie Infektionen wider. Alle durchgeführten Analysen sind sowohl über die Datenschnitte hinweg als auch gegenüber den Wirkstoffklassen CAR-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper konsistent, sodass ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT abgeleitet werden kann. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb der Endpunktkategorien sowie der Limitationen von ITC ohne Brückenkompator und der damit per se erhöhten Unsicherheit bestätigt sich mit der Erweiterung der Studie CA082-092 in der Gesamtschau der bereits im Dossier beschriebene Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT. Vorgeschlagene Änderung:	

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)
	Es liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit vor. Anerkennung der dargestellten Endpunkte als patientenrelevant und Heranziehen derer zur Beurteilung des Zusatznutzens von Liso-Cel.	
S. I. 18 Z. 20ff S. I. 18 Z. 9ff S. I. 20 Z. 1ff	Anmerkung (3): Vollständiger Studienpool und systematische Confounderidentifikation Anmerkung des IQWiG: <i>S. I. 18.: „MAIC-Analysen ohne Brückenkompator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [14]. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkompator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Vergleiche sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse, unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden [15]. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.“</i> <i>S. I. 18.: „Der Studienpool auf der Vergleichsseite ist potenziell unvollständig. Das Vorgehen des pU zur Identifizierung von Confoundern ist nicht sachgerecht. Eine systematische Confounderidentifikation wurde nicht durchgeführt. Der pU legt in Modul 4 C keine patientenrelevanten Endpunkte zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Für den</i>	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Bewertung: Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie TRANSCEND FL ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Dies gilt auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten. MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet.

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)
	<i>vorgelegten Vergleich ist somit keine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte über alle Endpunktkategorien hinweg möglich.“</i> <i>S. I. 20: „Insgesamt ist durch das Vorgehen des pU eine systematische Identifikation der Confounder nicht sichergestellt. Zudem sind die durchgeführten Arbeitsschritte zur Confounder-Identifikation unzureichend dokumentiert. Aus der fehlenden Datenverfügbarkeit zu verschiedenen Confoundern werden für die Durchführung der Analysen keine Konsequenzen gezogen. Es erfolgte eine potenziell datengesteuerte Adjustierung für einen Teil der potenziell relevanten Confounder. Ein solches Vorgehen ist nicht sachgerecht.“</i> Stellungnahme BMS: Aus Sicht von BMS stellen die im Rahmen der Studie CA082-092 durchgeführten ITC die bestverfügbare Evidenz gegenüber der zVT für die Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel im vorliegenden AWG dar. BMS möchte im Folgenden die Identifikation des relevanten Studienpools sowie das Vorgehen zur Confounderidentifikation erläutern. <u>Identifikation des relevanten Studienpools anhand einer systematischen Literaturrecherche im Rahmen der Zulassung</u> Zur Identifikation von relevanten Studien für die ITC erfolgte vor der Durchführung der Studie CA082-092 eine systematische Literaturrecherche (SLR) für das AWG, welche ebenfalls im Rahmen des Zulassungsverfahrens eingereicht wurde (17). Die SLR wurde gemäß dem Cochrane-Handbuch für systematische Übersichtsarbeiten zu Interventionen durchgeführt und in Übereinstimmung mit	Darüber hinaus sind die in der Studie CA082-092 durchgeführten Vergleiche von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel und Epcoritamab für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Optionen nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind. Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen. [...]

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)
	der PRISMA-Erklärung (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>) berichtet. Hierzu wurden die Datenbanken Ovid Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) nach präspezifizierten Kriterien durchsucht: Patientenpopulation (Erwachsene mit refraktärem oder rezidivem FL Grad 1 bis Grad 3A ab der dritten oder vierten Therapielinie), Indikation (Therapieoptionen für die Behandlung des FL, ohne Erhaltungstherapie), Vergleichstherapie (alle Therapieoptionen, inklusive Placebo), Vorhandensein von Ergebnissen für relevante Endpunkte (OS, PFS, ORR, CRR, PR, DOR, TTNT und Verträglichkeit) und Studiendesign. Zusätzlich erfolgte eine gezielte Suche in den Abstracts relevanter Konferenzen sowie nach Bibliographien aktueller, relevanter SLR, Meta-Analysen oder Netzwerk-Metanalysen im AWG. Im Zuge dieser SLR wurden für die zVT-Optionen die jeweils verwendeten Studien als Evidenz für die Studie CA082-092 im AWG identifiziert (18). Epcoritamab hatte zum Zeitpunkt der SLR noch keine Zulassung erhalten. Der ITC Liso-Cel gegenüber Epcoritamab wurde erst im Rahmen der Aktualisierung der Studie CA082-092 ergänzt (19). Das Vorgehen ist sachgerecht, transparent und gewährleistet einen vollständigen Studienpool für die ITC. <u>Confounderidentifikation</u> Im vorliegenden AWG liegen bereits Publikationen zu ITC vor, in denen die klinisch relevanten prognostischen Faktoren (im Folgenden als „Confounder“ bezeichnet) identifiziert und beschrieben wurden (20, 21). Auf dieser Grundlage	

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)
	wurden in der Studie CA082-092 die Confounder in einem mehrstufigen Vorgehen ermittelt: (i) Prüfen der berichteten Confounder in den zuletzt veröffentlichten ITC zu CAR-T-Zelltherapien im AWG, (ii) Prüfen der in den jeweiligen Studien erfassten Confounder (TRANSCEND FL für Liso-Cel, GO29781 für Mosunetuzumab, ELARA für Tisagenlecleucel, ZUMA-5 für Axicabtagen-Ciloleucel, EPCORE NHL-1 für Epcoritamab) sowie (iii) Einbezug von klinischen Expert:innen, die die identifizierten Confounder aus Schritt (i) und (ii) bei Bedarf ergänzten (22). Die Bewertung („Ranking“) der identifizierten Confounder durch Schritt 1 und 2 wurde von insgesamt 6 klinischen Expert:innen hinsichtlich der prognostischen Stärke und des Ausmaßes der Behandlungseffektmodifikation für die Wirksamkeit und Verträglichkeit vorgenommen. Dabei konnten die klinischen Expert:innen zusätzliche Confounder ergänzen, die aus derer Sicht relevant für das Anwendungsgebiet waren. Um Verzerrungen zu minimieren, erfolgte die Bewertung der identifizierten Confounder separat von jedem/jeder Expert:in und unabhängig davon, ob diese in den jeweiligen Studien vorhanden waren. Anschließend wurde das Ranking der Confounder zwischen den klinischen Expert:innen abgestimmt und konsolidiert. Im nächsten Schritt erfolgte die Überprüfung der Verfügbarkeit jedes Confounders in den Studien zu Liso-Cel sowie den zVT-Optionen. Bei Patientencharakteristika, die zwischen den Studien in ihrer Definition oder Kategorisierung abwichen, wurden die patientenindividuellen Daten von Liso-Cel an die Vergleichsstudie angeglichen, um einen möglichen verzerrenden Einfluss dieser Heterogenität zu minimieren.	

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)
	Insgesamt erfolgte eine systematische Vorgehensweise bei der Confounderidentifikation und -adjustierung, um potenzielle Verzerrungsfaktoren bestmöglich minimieren zu können. Diese systematische Vorgehensweise hat sich bereits bei anderen publizierten ITC bewährt (20, 21). Zusammenfassend stellt die Studie CA082-092 die bestverfügbare Evidenz dar und ist aus Sicht von BMS für die Ableitung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber der zVT im vorliegenden AWG geeignet. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von BMS ist durch die durchgeführte SLR die Vollständigkeit des Studienpools für die ITC gewährleistet. Die Confounderidentifikation erfolgte nach einer systematischen Vorgehensweise. Anerkennung der Validität der ITC als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel im Anwendungsgebiet.	
	Anmerkung (4): Patientenrelevanz der Endpunkte Ansprechen und progressionsfreies Überleben im vorliegenden Anwendungsgebiet Anmerkung des IQWiG: <i>S. I. 20.: „Es liegen keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor (Datenschnitt TRANSCEND FL 27.01.2023).“</i> Stellungnahme BMS:	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Bewertung: Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie TRANSCEND FL ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und

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)
	BMS weist darauf hin, dass es sich bei den Endpunkten zum Ansprechen sowie dem Endpunkt PFS in der Indikation des cFL um patientenrelevante Endpunkte der Nutzenkategorie Morbidität handelt. Das fortgeschrittene cFL gilt trotz Fortschritte in den Behandlungsoptionen, einschließlich für Patient:innen mit Hochrisikomerkmale (wie beispielsweise einer doppelten Refraktärität, einer POD24 oder einem hohen FLIPI), als nicht heilbar. Obwohl die meisten Patient:innen in der Erstlinientherapie meist ein gutes Therapieansprechen haben, kommt es mit fortschreitender Erkrankung und zunehmenden Therapielinien zu immer geringeren Ansprechraten sowie einer verringerten Dauer des Ansprechens. Jedes Rezidiv verschlechtert dabei die Prognose und beeinträchtigt die Lebensqualität der Patient:innen durch die kontinuierliche Gabe und die kumulativen Toxizität konventioneller Therapien (4, 6, 7, 23–26). Somit stellt das Ansprechen auf eine Therapie und insbesondere das Erreichen eines tiefen, kompletten Ansprechens ein großer Behandlungserfolg und positiver prognostischer Faktor im Anwendungsgebiet dar. Neben dem Ansprechen, der Heilungsrate und der Überlebensrate wird ebenso das PFS im gesamten Feld der Onkologie in klinischen Studien von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als wesentlicher Endpunkt gefordert und als relevant angesehen (15, 27, 28). Das PFS erfasst objektiv den direkten Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf. Daher handelt es sich um einen wichtigen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Krebstherapie. Auch bei der Behandlung des cFL ist es ein wichtiges Therapieziel	ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Dies gilt auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten. MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Darüber hinaus sind die in der Studie CA082-092 durchgeführten Vergleiche von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel und Epcoritamab für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Optionen nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind. Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen. [...]

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)
	die Krankheitsprogression und die damit verbundenen Folgetherapien, so weit wie möglich hinauszuzögern. Der Endpunkt PFS gibt Auskunft über den Zeitpunkt des Auftretens eines Progresses und ist somit prognostisch für den weiteren Krankheitsverlauf der Patient:innen. Daher wird das PFS im vorliegenden Anwendungsgebiet als sehr relevant für die Patient:innen eingestuft (4, 7, 29–31). Insgesamt sieht BMS aus den oben genannten Gründen sowohl die Endpunkte des Ansprechens als auch den Endpunkt PFS im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevante Endpunkte für die Kategorie Morbidität an. Vorgeschlagene Änderung: Es wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie Morbidität dargestellt. Anerkennung der Endpunkte des Ansprechens sowie des Endpunktes PFS im vorliegenden AWG als patientenrelevant und deren Relevanz zur Beurteilung des Zusatznutzens.	
S. I.7 Z. 21ff	Anmerkung (5): Studie TRANSFORM FL Anmerkung des IQWiG: <i>S.I.7: „Es ist anzumerken, dass der pU in Modul 4 C die Studie TRANSFORM FL aufführt. Es handelt sich um eine RCT zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristinsulfat + Prednison (R-CHOP) oder Bendamustin + Rituximab oder Lenalidomid + Rituximab bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem</i>	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Bewertung: Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie TRANSCEND FL ermöglicht aufgrund des

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)
	<i>Lymphom. Somit wird in der Studie eine Option der individualisierten Therapie gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie der vorliegenden Nutzenbewertung (Lenalidomid + Rituximab) untersucht. Die Studie könnte somit eine potenziell relevante Teilpopulation für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Der pU gibt in Modul 4 C jedoch an, dass diese Studie abgebrochen wurde und somit keine Ergebnisse vorliegen.“</i> Stellungnahme BMS: BMS weist darauf hin, dass entsprechend den aktuellen Leitlinien und Empfehlungen der klinischen Expert:innen eine Rituximab Mono- oder Kombinationstherapie mit Lenalidomid bereits in den frühen Therapielinien empfohlen und mehrheitlich eingesetzt wird (11, 14, 15). Demnach sind beide Varianten keine regelhaften Therapiealternativen in der dritten oder in späteren Therapielinien für Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem FL im vorliegendem AWG. Entsprechend sieht BMS die in der Studie TRANSFORM FL als Vergleichstherapie definierte Kombination von Rituximab mit Lenalidomid nicht als adäquate zVT an. Im Mai 2024 wurde Liso-Cel von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien zugelassen. Diese Zulassung erfolgte im beschleunigten Verfahren auf Basis der einarmigen Phase-II-Studie TRANSCEND FL (JCAR017-FOL-001, NCT04245839).	einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Dies gilt auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten. MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Darüber hinaus sind die in der Studie CA082-092 durchgeführten Vergleiche von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel und Epcoritamab für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Optionen nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind. Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen. [...]

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)
	Zum Zeitpunkt der Zulassung entschied die FDA, dass eine randomisierte kontrollierte Studie (CA082-011 TRANSFORM FL) nicht mehr wie zunächst erwartet zur Bestätigung der Zulassung erforderlich sei. Zudem äußerten zahlreiche Prüfarzt:innen Bedenken, dass Patient:innen ungern an der Studie teilnehmen würden, aus Sorge, in den Vergleichstherapie-Arm randomisiert zu werden – insbesondere angesichts der Verfügbarkeit kommerzieller CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung in der Drittlinie und darüber hinaus. Vor diesem Hintergrund und mit dem Vertrauensvotum der FDA in die Stärke der ursprünglich eingereichten Daten der Studie TRANSCEND FL entschied sich BMS, die konfirmatorische Studie TRANSFORM FL vor dem primär geplanten Abschlussdatum 2031 einzustellen. BMS überprüft Studien innerhalb eines Entwicklungsprogramms regelmäßig, um sich an Anforderungen und Rückmeldungen der Zulassungsbehörden auszurichten und sich auf Studienprogramme zu konzentrieren, die das größte Potenzial haben, einen transformativen Nutzen für Patient:innen zu liefern. Die Entscheidung spiegelt die Validität der vorhandenen und zulassungsbegründenden Daten wider und steht in keinem Zusammenhang mit Sicherheitsbedenken oder neuen Erkenntnissen zur Anwendung von Liso-Cel in dieser Studie. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der im Dossier vorgelegten Evidenz der Studie CA082-092 zur Berücksichtigung zur Ableitung eines Zusatznutzens.	

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)
S. II.7 Z. 16ff S. II.8 Tabelle 2	Anmerkung (6): Patientenzahlen im Anwendungsgebiet Anmerkung des IQWiG: <i>S.II.7 „Die Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist jedoch durch das methodische Vorgehen des pU in der Gesamtschau tendenziell unterschätzt. Wesentliche Gründe hierfür werden in restriktiven Einschlusskriterien hinsichtlich des Vorliegens einer FL-Diagnose für die untere Grenze (gesicherte ambulante Diagnose nur aufgenommen bei Dokumentation durch Fachärztin bzw. Facharzt und die Diagnose musste in 2 aufeinanderfolgenden Quartalen vorliegen) und in dem Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien gesehen, der auf einer Punktschätzung anstatt auf einem verfügbaren Konfidenzintervall basiert (obere Grenze).“</i> <i>S.II.8: „Die Angabe des pU ist in der Gesamtschau tendenziell unterschätzt. Wesentliche Gründe hierfür werden in restriktiven Einschlusskriterien hinsichtlich des Vorliegens einer FL-Diagnose (untere Grenze) und in dem Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien gesehen, der auf einer Punktschätzung anstatt auf einem verfügbaren Konfidenzintervall basiert (obere Grenze). Im Vergleich zur vorliegenden Schätzung ist die Angabe von ca. 370 bis 840 Patientinnen und Patienten aus dem Verfahren zu Zanubrutinib aus dem Jahr 2023 [11], die auch im Epcoritamab-Verfahren beschlossen wurde [9], als methodisch geeigneter anzusehen.“</i>	Aus den Tragenden Gründen, 2.2 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S.12: Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Zanubrutinib im gleichen Anwendungsgebiet zugrunde gelegt (Beschluss vom 6. Juni 2024). Dies ist dadurch begründet, dass die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im vorliegenden Verfahren tendenziell unterschätzt sind, aufgrund restriktiver Einschlusskriterien hinsichtlich des Vorliegens einer Diagnose zum Follikulären Lymphom (untere Grenze betreffend) und aufgrund des Anteilswertes für Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei FL-spezifischen Vortherapien, der auf einer Punktschätzung anstatt

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)
	Stellungnahme BMS: Die im Dossier dargestellten Patientenzahlen stellen die zum aktuellen Zeitpunkt bestmögliche Schätzung im AWG von Liso-Cel dar. Die Herleitung aus der Kombination der Analyse der AOK PLUS und der InGef-Routinedaten liefert im Vergleich zur Schätzung der Patientenzahlen des Zanubrutinib-Dossiers eine umfassendere Betrachtung und berücksichtigt zusätzliche relevante Daten aus dem deutschen Versorgungskontext. Der Datensatz der AOK PLUS umfasst Daten von etwa 3,6 Millionen Versicherten. Aufgrund einheitlicher Regelungen im Gesundheitswesen, standardisierter Datenerfassungsanforderungen und gleichberechtigtem Zugang zu Gesundheitsressourcen ist kein signifikanter Unterschied im Behandlungsmuster zwischen AOK PLUS-Versicherten und Versicherten anderer gesetzlicher Krankenkassen sowie deutscher Regionen zu erwarten. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der AOK PLUS-Datensatz ein repräsentatives Bild der Behandlung der Patient:innen im AWG in Deutschland liefert. Darüber hinaus erstreckt sich der AOK PLUS-Datensatz über einen Zeitraum von 11 Jahren (01. Januar 2010 bis 31. Dezember 2021) und stellt damit den Datensatz mit dem längsten Beobachtungszeitraum im vorliegenden AWG dar. Folglich handelt es sich bei diesen Daten um die zum aktuellen Zeitpunkt bestmögliche Schätzung der Patientenzahlen in der Zielpopulation für das vorliegende Dossier von Liso-Cel.	auf einem verfügbaren Konfidenzintervall basiert (obere Grenze betreffend). Im Vergleich zu den Angaben im vorliegenden Verfahren werden die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Verfahren zu Zanubrutinib aus dem Jahr 2023 als methodisch geeigneter angesehen und insgesamt als die bessere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten erachtet.

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)
	Die Verwendung des Einschlusskriteriums einer fachärztlich gestellten Diagnose eines FL entspricht dem gängigen Vorgehen im Praxisalltag, denn Untersuchungen, die zur sicheren Diagnose eines FL führen können, können nur durch Fachärzt:innen (Hämatolog:innen/Onkolog:innen und Hämatopatholog:innen) durchgeführt werden. Daher ist nicht davon auszugehen, dass dieses Kriterium zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führt. Ebenso ist nicht zu erwarten, dass das Kriterium der Diagnosestellung in zwei aufeinanderfolgenden Quartalen zu einer signifikanten Unterschätzung der Patientenzahlen führt. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der im Dossier dargestellten Patientenzahlen als zum aktuellen Zeitpunkt bestmögliche Schätzung.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lisocabtagen maraleucel (follikuläres Lymphom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2025 [Stand: 30.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8613/2025-07-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-1196.pdf.
2. Friedberg JW. Update on follicular lymphoma. *Hematol Oncol* 2023; 41 Suppl 1(Suppl 1):43–7. doi: 10.1002/hon.3138.
3. Gordon MJ, Smith MR, Nastoupil LJ. Follicular lymphoma: The long and winding road leading to your cure? *Blood Rev* 2023; 57(100992):- . doi: 10.1016/j.blre.2022.100992.
4. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(23):2516–22. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
5. Fowler N. Frontline strategy for follicular lymphoma: are we ready to abandon chemotherapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016(1):277–83. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.277.
6. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol* 2019; 184(5):753–9. doi: 10.1111/bjh.15708.
7. Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, Habermann TM, Lossos IS, Wang Y et al. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. *Lancet Haematol* 2022; 9(4):e289–e300. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00033-3.
8. Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, Bobillo S, Patel AR, Nahas M et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica* 2023; 108(3):822–32. doi: 10.3324/haematol.2022.281421.
9. Kanters S, Ball G, Kahl B, Wiesinger A, Limbrick-Oldfield EH, Sudhindra A et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2023; 23(1):74. doi: 10.1186/s12885-023-10546-6.
10. Johnson PC, Bailey A, Ma Q, Milloy N, Biondi E, Quek RGW et al. Quality of Life Evaluation in Patients with Follicular Cell Lymphoma: A Real-World Study in Europe and the United States. *Adv Ther* 2024; 41(8):3342–61. doi: 10.1007/s12325-024-02882-1.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (D-889); 2023 [Stand: 10.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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-276-z Zanubrutinib; 2023 [Stand: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7296/2023-12-15_Informationen-zVT_Zanubrutinib_D-1002.pdf.

13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-Cell Lymphomas [Version 2.2025 - Februar 10, 2025]; 2025 [Stand: 05.03.2025]. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Zanubrutinib (D-1002); 2024 [Stand: 10.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1039/2024-04-22_Wortprotokoll_Zanubrutinib_D-1002.pdf.
15. Buske C, Dreyling M, Herfarth K, Illert AL, Neumeister P. Follikuläres Lymphom - Leitlinie; 2025 [Stand: 30.07.2025]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@guideline/html/index.html>.
16. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Addendum 02 Clinical Study Report for Study JCAR017-FOL-001 - A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICOHORT, MULTICENTER TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY INDOLENT B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL); 2025
17. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Breyanzi: Procedure No. EMEA/H/C/004731/II/0043/G; 2025 [Stand: 29.07.2025]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/breyanzi-h-c-004731-ii-0043-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
18. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Non-interventional Study Report for Study CA082095 - A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW OF CLINICAL EVIDENCE OF THIRD LINE AND LATER (3L+) TREATMENTS FOR FOLLICULAR LYMPHOMA IN ADULT PATIENTS; 2024.
19. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Non-interventional Study Report for Study CA082092 - INDIRECT TREATMENT COMPARISON FOR LISOCABTAGENE MARALEUCEL IN THE TREATMENT OF THIRD LINE OR LATER (3L+) RELAPSED/REFRACTORY (R/R) FOLLICULAR LYMPHOMA (FL); 2025.
20. Fowler NH, Schuster SJ, Yang H, Xiang C, Ramos R, Maier H et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy and Safety for Tisagenlecleucel and Mosunetuzumab in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL). Transplantation and Cellular Therapy 2021; 29(2S):S1-S468.
21. Ray MD, Kanters S, Beygi S, Best T, Wulff J, Limbrick-Oldfield E et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Axicabtagene Ciloleucel to Mosunetuzumab for the Treatment of Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. Transplantation and Cellular Therapy 2024; 30(9):885.e1-885.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2024.06.016.
22. Nastoupil LJ, Bonner A, Wang P, Almuallem L, Desai J, Farazi T et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy and safety of lisocabtagene maraleucel and

- mosunetuzumab for the treatment of third-line or later relapsed or refractory follicular lymphoma. *Exp Hematol Oncol* 2025; 14(1):30. doi: 10.1186/s40164-025-00610-1.
23. Hodgson DC. Long-term toxicity of chemotherapy and radiotherapy in lymphoma survivors: optimizing treatment for individual patients. *Clin Adv Hematol Oncol* 2015; 13(2):103–12.
24. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol* 2008; 19(3):570–6. doi: 10.1093/annonc/mdm543.
25. Bruna R, Benedetti F, Boccomini C, Patti C, Barbui AM, Pulsoni A et al. Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-III trial. *Haematologica* 2019; 104(11):2241–8. doi: 10.3324/haematol.2018.209932.
26. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer* 2006; 106(3):494–504. doi: 10.1002/cncr.21637.
27. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products: Stand: 18. November 2023 [EMA/CHMP/205/95 Rev.6]; 2023 [Stand: 14.10.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
28. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry [December 2018]; 2018 [Stand: 14.10.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
29. Murakami S, Kato H, Higuchi Y, Yamamoto K, Yamamoto H, Saito T et al. Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. *Ann Hematol* 2016; 95(8):1259–69. doi: 10.1007/s00277-016-2690-2.
30. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J* 2020; 10(74):1–12. Verfügbar unter: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7366724/pdf/41408_2020_Article_340.pdf.
31. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27):3059–68 [Stand: 26.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979083/pdf/zlj3059.pdf>.

Anhang

Tabelle 3: Herangezogene Datenschnitte für das Update der Studie CA082-092 mit dem aktuellen Datenschnitt der Studie TRANSCEND FL

Studie	Datenschnitt	Mediane Follow-up Zeit
Datenschnitte der bewerteten ITC im Dossier		
TRANSCEND FL	27.01.2023	19,3 Monate
GO29781	27.08.2021	18,3 Monate
ELARA	29.03.2021	16,9 Monate (Wirksamkeit) 16,6 Monate (Verträglichkeit)
ZUMA-5	14.09.2020	24,4 Monate (Wirksamkeit) 17,5 Monate (Verträglichkeit)
Datenschnitte der aktualisierten ITC		
TRANSCEND FL	10.01.2024	30,0 Monate
GO29781	27.08.2021	18,3 Monate
ELARA	29.03.2022	28,9 Monate
ZUMA-5	31.03.2022	41,7 Monate
EPCORE NHL-1	21.04.2023	17,4 Monate (Wirksamkeit) 5,7 Monate (Verträglichkeit)

Tabelle 4: Ergebnisse für die Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit aus der Studie CA082-092 (Datenschnitt 10.01.2024) – ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab

				Measures of Relative Effect						
Analysis	Outcome	Run Style	Scenario	HR (95%CI)	RR (95%CI)	p-value	ESS (% Original)	Number of Events	Weighted Events	Median time to event
Efficacy, Primary	out_bor_leuk_irc	Sequential Naive		n/a	1.162 (1.017, 1.328)	0,0274	114.0 (100.0%)	106	93%	n/a
Efficacy, Primary	out_bor_leuk_irc	Sequential Fully adjusted; Scenario I: + Prior auto-HSCT		n/a	1.16 (1.012, 1.331)	0,0331	74.8 (65.6%)	n/a	92,80%	n/a
Efficacy, Primary	out_crr_leuk_irc	Sequential Naive		n/a	1.506 (1.15, 1.972)	0,0029	114.0 (100.0%)	103	90,40%	n/a
Efficacy, Primary	out_crr_leuk_irc	Sequential Fully adjusted; Scenario I: + Prior auto-HSCT		n/a	1.492 (1.136, 1.959)	0,004	74.8 (65.6%)	n/a	89,50%	n/a
Efficacy, Sensitivity	out_bor_irc	Sequential Fully adjusted; Scenario I: + Prior auto-HSCT		n/a	1.224 (1.072, 1.397)	0,0028	63.1 (61.2%)	n/a	97,90%	n/a
Efficacy, Sensitivity	out_crr_irc	Sequential Fully adjusted; Scenario I: + Prior auto-HSCT		n/a	1.557 (1.179, 2.056)	0,0018	63.1 (61.2%)	n/a	93,40%	n/a
Efficacy, Primary	PFSIRCEL_	Sequential Naive		0.35 (0.21, 0.57)	n/a	2,856E-05	114.0 (100.0%)	33	28,90%	33.4 (30.6, NR)
Efficacy, Primary	PFSIRCEL_	Sequential Fully adjusted; Scenario I: + Prior auto-HSCT		0.28 (0.16, 0.49)	n/a	5,737E-06	74.8 (65.6%)	n/a	25,40%	33.4 (30.6, NR)
Efficacy, Primary	DORIRCEL	Sequential Naive		0.41 (0.23, 0.72)	n/a	0,001855	114.0 (100.0%)	27	25,50%	NR (30.9 to NR)
Efficacy, Primary	DORIRCEL	Sequential Fully adjusted; Scenario I: + Prior auto-HSCT		0.34 (0.18, 0.63)	n/a	0,0006012	69.3 (60.7%)	n/a	22,60%	30.9 (30.9 to NR)
Efficacy, Primary	OSL	Sequential Naive		1.06 (0.44, 2.57)	n/a	0,8942	114.0 (100.0%)	15	13,20%	NR (NR to NR)
Efficacy, Primary	OSL	Sequential Fully adjusted; Scenario I: + Prior auto-HSCT		0.71 (0.29, 1.75)	n/a	0,4528	74.8 (65.6%)	n/a	9,90%	NR (NR to NR)
Efficacy, Sensitivity	PFSIRCE_	Sequential Fully adjusted; Scenario I: + Prior auto-HSCT		0.33 (0.18, 0.61)	n/a	0,0004022	63.1 (61.2%)	n/a	25,70%	31.8 (31.8 to NR)
Efficacy, Sensitivity	DORIRCE	Sequential Fully adjusted; Scenario I: + Prior auto-HSCT		0.37 (0.18, 0.73)	n/a	0,0043386	55.2 (56.3%)	n/a	24,10%	30.9 (30.9 to NR)
Efficacy, Sensitivity	OS	Sequential Fully adjusted; Scenario I: + Prior auto-HSCT		0.79 (0.31, 2.03)	n/a	0,6306	63.1 (61.2%)	n/a	8,60%	NR (NR to NR)
Safety, Primary	out_aesi_crs	Sequential Naive		n/a	1.325 (0.914, 1.92)	0,1373	107.0 (100.0%)	63	58,90%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_crs	Sequential Fully adjusted; Scenario G: + Sex		n/a	1.342 (0.914, 1.969)	0,1332	81.2 (75.9%)	n/a	59,60%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_crs3p	Sequential Naive		n/a	0.421 (0.154, 1.146)	0,0904	107.0 (100.0%)	1	0,90%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_crs3p	Sequential Fully adjusted; Scenario G: + Sex		n/a	0.47 (0.151, 1.465)	0,1929	81.2 (75.9%)	n/a	1,00%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_nt	Sequential Naive		n/a	2.86 (0.185, 44.137)	0,4517	107.0 (100.0%)	17	15,90%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_nt	Sequential Fully adjusted; Scenario G: + Sex		n/a	2.129 (0.243, 18.649)	0,4949	81.2 (75.9%)	n/a	11,80%	n/a
Safety, Primary	out_aser_inf3p	Sequential Naive		n/a	0.388 (0.271, 0.556)	<0.0001	107.0 (100.0%)	6	5,60%	n/a
Safety, Primary	out_aser_inf3p	Sequential Fully adjusted; Scenario G: + Sex		n/a	0.385 (0.264, 0.562)	<0.0001	81.2 (75.9%)	n/a	5,60%	n/a
Safety, Primary	out_ster_use	Sequential Naive		n/a	0.168 (0.131, 0.216)	<0.0001	107.0 (100.0%)	2	1,90%	n/a
Safety, Primary	out_ster_use	Sequential Fully adjusted; Scenario G: + Sex		n/a	0.152 (0.118, 0.197)	<0.0001	81.2 (75.9%)	n/a	2,70%	n/a
Safety, Primary	out_toci_use	Sequential Naive		n/a	2.283 (0.351, 14.844)	0,3874	107.0 (100.0%)	19	17,80%	n/a
Safety, Primary	out_toci_use	Sequential Fully adjusted; Scenario G: + Sex		n/a	2.087 (0.354, 12.302)	0,4164	81.2 (75.9%)	n/a	16,20%	n/a

Tabelle 5: Ergebnisse für die Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit aus der Studie CA082-092 (Datenschnitt 10.01.2024) – ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

				Measures of Relative Effect						
Analysis	Outcome	Run Style	Scenario	HR (95% CI)	RR (95%CI)	p-value	ESS (% Original)	Number of Events	Weighted Events	Median time to event
Safety, Primary	Corticosteroids use for CRS	Sequential	Naive	n/a	0.604 (0.208,1.759)	0,3556	107.0 (100.0%)	2	1,90%	n/a
Safety, Primary	Corticosteroids use for CRS	Sequential	Fully adjusted; Scenario M: + Bulky disease at baseline	n/a	1.263 (0.091,17.428)	0,8617	18.4 (17.2%)	n/a	3,90%	n/a
Safety, Primary	Tocilizumab use for CRS	Sequential	Naive	n/a	0.907 (0.509,1.614)	0,7388	107.0 (100.0%)	16	14,90%	n/a
Safety, Primary	Tocilizumab use for CRS	Sequential	Fully adjusted; Scenario M: + Bulky disease at baseline	n/a	0.47 (0.255,0.865)	1,53E-02	18.4 (17.2%)	n/a	0,078	n/a
Safety, Primary	Infections, any grade	Sequential	Naive	n/a	1.22 (0.627,2.374)	0,558	107.0 (100.0%)	24	22,60%	n/a
Safety, Primary	Infections, any grade	Sequential	Fully adjusted; Scenario M: + Bulky disease at baseline	n/a	0.877 (0.396,1.941)	0,7461	18.4 (17.2%)	n/a	0,163	n/a
Safety, Primary	Infections, grade 3+	Sequential	Naive	n/a	1.281 (0.307,5.339)	0,7337	107.0 (100.0%)	7	6,60%	n/a
Safety, Primary	Infections, grade 3+	Sequential	Fully adjusted; Scenario M: + Bulky disease at baseline	n/a	1.48 (0.161,13.621)	0,7293	18.4 (17.2%)	n/a	0,075	n/a
Safety, Primary	Neurological events, any grade	Sequential	Naive	n/a	0.432 (0.347,0.538)	<0.0001	107.0 (100.0%)	17	16,00%	n/a
Safety, Primary	Neurological events, any grade	Sequential	Fully adjusted; Scenario M: + Bulky disease at baseline	n/a	0.423 (0.294,0.609)	<0.0001	18.4 (17.2%)	n/a	0,157	n/a
Safety, Primary	Neurological events, grade 3+	Sequential	Naive	n/a	0.915 (0.216,3.872)	0,904	107.0 (100.0%)	3	2,80%	n/a
Safety, Primary	Neurological events, grade 3+	Sequential	Fully adjusted; Scenario M: + Bulky disease at baseline	n/a	0.106 (0.054,0.206)	<0.0001	18.4 (17.2%)	n/a	0,003	n/a
Safety, Primary	CRS, any grade	Sequential	Naive	n/a	1.227 (0.893,1.684)	0,2069	107.0 (100.0%)	63	59,40%	n/a
Safety, Primary	CRS, any grade	Sequential	Fully adjusted; Scenario M: + Bulky disease at baseline	n/a	1.356 (0.869,2.116)	0,1797	18.4 (17.2%)	n/a	0,657	n/a
Safety, Sensitivity	Corticosteroids use for CRS	Sequential	Sensitivity scenario excluding bulky disease; Scenario L: + Ar n/a	n/a	1.006 (0.178,5.682)	0,9949	53.9 (50.4%)	n/a	3,10%	n/a
Safety, Sensitivity	Tocilizumab use for CRS	Sequential	Sensitivity scenario excluding bulky disease; Scenario L: + Ar n/a	n/a	0.593 (0.36,0.977)	0,0404	53.9 (50.4%)	n/a	10,30%	n/a
Safety, Sensitivity	Infections, any grade	Sequential	Sensitivity scenario excluding bulky disease; Scenario L: + Ar n/a	n/a	1.355 (0.614,2.993)	0,4521	53.9 (50.4%)	n/a	24,90%	n/a
Safety, Sensitivity	Infections, grade 3+	Sequential	Sensitivity scenario excluding bulky disease; Scenario L: + Ar n/a	n/a	0.945 (0.263,3.397)	0,9314	53.9 (50.4%)	n/a	4,80%	n/a
Safety, Sensitivity	Neurological events, any grade	Sequential	Sensitivity scenario excluding bulky disease; Scenario L: + Ar n/a	n/a	0.277 (0.225,0.341)	<0.0001	53.9 (50.4%)	n/a	10,20%	n/a
Safety, Sensitivity	Neurological events, grade 3+	Sequential	Sensitivity scenario excluding bulky disease; Scenario L: + Ar n/a	n/a	0.226 (0.114,0.45)	<0.0001	53.9 (50.4%)	n/a	0,70%	n/a
Safety, Sensitivity	CRS, any grade	Sequential	Sensitivity scenario excluding bulky disease; Scenario L: + Ar n/a	n/a	1.175 (0.834,1.654)	0,3562	53.9 (50.4%)	n/a	57,00%	n/a
Efficacy, Primary	Objective Response (IRC)	Sequential	Naive	n/a	1.14 (1.03 to 1.25)	0,0093	103	100	98,00%	n/a
Efficacy, Primary	Objective Response (IRC)	Sequential	Fully Adjusted; Scenario L + Bulky Disease at baseline	n/a	1.10 (0.96 to 1.25)	0,0331	19,7	n/a	94,40%	n/a
Efficacy, Primary	Complete Response (IRC)	Sequential	Naive	n/a	1.40 (1.14 to 1.71)	0,0012	103	97	95,10%	n/a
Efficacy, Primary	Complete Response (IRC)	Sequential	Fully Adjusted; Scenario L + Bulky Disease at baseline	n/a	1.37 (1.08 to 1.72)	0,0036	19,7	n/a	93,00%	n/a
Efficacy, Sensitivity	Objective Response (IRC)	Sequential	Fully Adjusted; Scenario K: >=3 previous LOT	n/a	1.12 (1.01 to 1.24)	0,1744	53,7	n/a	96,50%	n/a
Efficacy, Sensitivity	Complete Response (IRC)	Sequential	Fully Adjusted; Scenario K: >=3 previous LOT	n/a	1.36 (1.11 to 1.68)	0,0085	53,7	n/a	92,80%	n/a
Efficacy, Primary	PFS	Sequential	Naive	0.57 (0.35 to 0.94)	n/a	0,026979	103	29	28,20%	NR (31.8 to NR)
Efficacy, Primary	PFS	Sequential	Fully Adjusted; Scenario L + Bulky Disease at baseline	0.86 (0.38 to 1.95)	n/a	0,717727	19,7	n/a	40,90%	31.8 (12.0 to NR)
Efficacy, Primary	OS	Sequential	Naive	0.78 (0.36 to 1.72)	n/a	0,541252	103	12	11,70%	NR (NR to NR)
Efficacy, Primary	OS	Sequential	Fully Adjusted; Scenario L + Bulky Disease at baseline	0.81 (0.20 to 3.28)	n/a	0,772822	19,7	n/a	12,30%	NR (NR to NR)
Efficacy, Primary	DoR	Sequential	Naive	0.71 (0.41 to 1.24)	n/a	0,232534	103	26	26,00%	NR (30.9 to NR)
Efficacy, Primary	DoR	Sequential	Fully Adjusted; Scenario L + Bulky Disease at baseline	0.95 (0.38 to 2.38)	n/a	0,920272	18,7	n/a	34,30%	NR (11.2 to NR)
Efficacy, Primary	TTNT	Sequential	Naive	0.61 (0.34 to 1.08)	n/a	0,089198	103	21	20,40%	NR (NR to NR)
Efficacy, Primary	TTNT	Sequential	Fully Adjusted; Scenario L + Bulky Disease at baseline	0.88 (0.31 to 2.46)	n/a	0,804254	19,7	n/a	24,30%	NR (13.7 to NR)
Efficacy, Sensitivity	PFS	Sequential	Fully Adjusted; Scenario K: >=3 previous LOT	0.77 (0.44 to 1.35)	n/a	0,361029	53,7	n/a	35,30%	31.8 (31.8 to NR)
Efficacy, Sensitivity	OS	Sequential	Fully Adjusted; Scenario K: >=3 previous LOT	0.93 (0.38 to 2.26)	n/a	0,875864	53,7	n/a	13,40%	NR (NR to NR)
Efficacy, Sensitivity	DoR	Sequential	Fully Adjusted; Scenario K: >=3 previous LOT	0.94 (0.51 to 1.76)	n/a	0,855098	50	n/a	32,30%	NR (30.9 to NR)
Efficacy, Sensitivity	TTNT	Sequential	Fully Adjusted; Scenario K: >=3 previous LOT	0.83 (0.44 to 1.56)	n/a	0,56999	53,7	n/a	27,10%	NR (NR to NR)

Tabelle 6: Ergebnisse für die Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit aus der Studie CA082-092 (Datenschnitt 10.01.2024) – ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

				Measures of Relative Effect						
Analysis	Outcome	Run Style	Scenario	HR (95%CI)	RR (95%CI)	p-value	ESS (% Original)	Number of Events	Weighted Events	Median time to event
Safety, Primary	out_aesi_crs	Sequential	Naive	n/a	0.832 (0.702, 0.985)	0,033	63.0 (100.0%)	41	65,10%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_crs	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.939 (0.775, 1.137)	0,5177	34.6 (54.9%)	n/a	73,40%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_crs3p	Sequential	Naive	n/a	0.246 (0.148, 0.408)	<0.0001	63.0 (100.0%)	1	1,60%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_crs3p	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.277 (0.145, 0.53)	0,0001	34.6 (54.9%)	n/a	1,80%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_nt	Sequential	Naive	n/a	0.366 (0.304, 0.44)	<0.0001	63.0 (100.0%)	13	20,60%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_nt	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.338 (0.272, 0.419)	<0.0001	34.6 (54.9%)	n/a	19,10%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_nt3p	Sequential	Naive	n/a	0.104 (0.084, 0.127)	<0.0001	63.0 (100.0%)	1	1,60%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_nt3p	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.205 (0.144, 0.292)	<0.0001	34.6 (54.9%)	n/a	3,10%	n/a
Safety, Primary	out_any_inf	Sequential	Naive	n/a	0.461 (0.371, 0.574)	<0.0001	63.0 (100.0%)	15	23,80%	n/a
Safety, Primary	out_any_inf	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.555 (0.419, 0.735)	<0.0001	34.6 (54.9%)	n/a	28,60%	n/a
Safety, Primary	out_aser_inf3p	Sequential	Naive	n/a	0.622 (0.363, 1.065)	0,0834	63.0 (100.0%)	6	9,50%	n/a
Safety, Primary	out_aser_inf3p	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.532 (0.297, 0.952)	0,0336	34.6 (54.9%)	n/a	8,10%	n/a
Safety, Primary	out_ster_use	Sequential	Naive	n/a	0.207 (0.154, 0.278)	<0.0001	63.0 (100.0%)	2	3,20%	n/a
Safety, Primary	out_ster_use	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.263 (0.176, 0.393)	<0.0001	34.6 (54.9%)	n/a	4,00%	n/a
Safety, Primary	out_toci_use	Sequential	Naive	n/a	0.422 (0.335, 0.531)	<0.0001	63.0 (100.0%)	12	19,00%	n/a
Safety, Primary	out_toci_use	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.404 (0.308, 0.529)	<0.0001	34.6 (54.9%)	n/a	18,20%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_cyto	Sequential	Naive	n/a	0.432 (0.326, 0.573)	<0.0001	63.0 (100.0%)	9	14,30%	n/a
Safety, Primary	out_aesi_cyto	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.527 (0.364, 0.764)	0,0007	34.6 (54.9%)	n/a	17,40%	n/a
Safety, Sensitivity	out_aesi_crs	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.824 (0.697, 0.974)	0,0234	46.6 (43.5%)	n/a	64,50%	n/a
Safety, Sensitivity	out_aesi_crs3p	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.074 (0.057, 0.097)	<0.0001	46.6 (43.5%)	n/a	0,50%	n/a
Safety, Sensitivity	out_aesi_nt	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.274 (0.233, 0.322)	<0.0001	46.6 (43.5%)	n/a	15,50%	n/a
Safety, Sensitivity	out_aesi_nt3p	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.263 (0.189, 0.366)	<0.0001	46.6 (43.5%)	n/a	4,00%	n/a
Safety, Sensitivity	out_any_inf	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.597 (0.469, 0.759)	<0.0001	46.6 (43.5%)	n/a	30,80%	n/a
Safety, Sensitivity	out_aser_inf3p	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.418 (0.273, 0.64)	0,0001	46.6 (43.5%)	n/a	6,40%	n/a
Safety, Sensitivity	out_ster_use	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.096 (0.079, 0.117)	<0.0001	46.6 (43.5%)	n/a	1,50%	n/a
Safety, Sensitivity	out_toci_use	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.312 (0.256, 0.38)	<0.0001	46.6 (43.5%)	n/a	14,10%	n/a
Safety, Sensitivity	out_aesi_cyto	Sequential	Fully adjusted; Scenario L: + Histological subtypes	n/a	0.758 (0.523, 1.098)	0,1428	46.6 (43.5%)	n/a	25,10%	n/a
Efficacy, Primary	out_bor_leuk_irc	Sequential	Naive	n/a	1.04 (0.98, 1.11)	0,1825	62 (100.0%)	61	98,40%	n/a
Efficacy, Primary	out_bor_leuk_irc	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	n/a	1.06 (1.00, 1.12)	0,0508	22.5 (36.2%)	n/a	99,80%	n/a
Efficacy, Primary	out_crr_leuk_irc	Sequential	Naive	n/a	1.18 (1.02, 1.37)	0,0281	62 (100.0%)	58	93,50%	n/a
Efficacy, Primary	out_crr_leuk_irc	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	n/a	1.26 (1.09, 1.45)	0,0016	22.5 (36.2%)	n/a	99,30%	n/a
Efficacy, Sensitivity	out_bor_leuk_irc	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	n/a	1.04 (0.97, 1.11)	0,2562	39.3 (38.2%)	n/a	98,00%	n/a
Efficacy, Sensitivity	out_crr_irc	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	n/a	1.24 (1.07, 1.43)	0,0037	39.3 (38.2%)	n/a	97,80%	n/a
Efficacy, Primary	PFSIRCE_	Sequential	Naive	0.77 (0.42, 1.42)	n/a	0,40092	62 (100.0%)	17	27,40%	NR (NR to NR)
Efficacy, Primary	PFSIRCE_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	1.13 (0.50, 2.53)	n/a	0,76954	22.5 (36.3%)	n/a	37,60%	NR (6.1 to NR)
Efficacy, Primary	OS_	Sequential	Naive	0.58 (0.24, 1.42)	n/a	0,23188	63 (100.0%)	7	11,30%	NR (NR to NR)
Efficacy, Primary	OS_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	0.51 (0.13, 2.00)	n/a	0,33765	22.5 (36.3%)	n/a	10,90%	NR (NR to NR)

Efficacy, Primary	DORIRCE_	Sequential	Naive	0.80 (0.42, 1.50)	n/a	0,48272	61 (100.0%)	16	26,20%	NR (NR to NR)
Efficacy, Primary	DORIRCE_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	1.21 (0.54, 2.75)	n/a	0,64177	22.5 (36.9%)	n/a	37,50%	NR (5.2 to NR)
Efficacy, Sensitivity	PFSIRCE_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	0.70 (0.35, 1.39)	n/a	0,306	39.3 (38.2%)	n/a	28,30%	31.8 (31.8 to NR)
Efficacy, Sensitivity	OS_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	0.45 (0.15, 1.30)	n/a	0,1392	39.3 (38.2%)	n/a	9,00%	NR (NR to NR)
Efficacy, Sensitivity	DORIRCE_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	0.70 (0.34, 1.44)	n/a	0,3396	39.0 (39.0%)	n/a	26,90%	30.9 (30.9 to NR)
Efficacy, Primary	out_bor_leuk_inv	Sequential	Naive	n/a	0.99 (0.91, 1.07)	0,7411	66	61	92,40%	n/a
Efficacy, Primary	out_bor_leuk_inv	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	n/a	1.03 (0.95, 1.11)	0,5348	27,2	n/a	96,20%	n/a
Efficacy, Primary	out_crr_leuk_inv	Sequential	Naive	n/a	1.14 (0.99, 1.31)	0,0743	66	59	89,40%	n/a
Efficacy, Primary	out_crr_leuk_inv	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	n/a	1.21 (1.05, 1.40)	0,0068	27,2	n/a	95,60%	n/a
Efficacy, Sensitivity	out_bor_leuk_inv	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	n/a	1.05 (0.99, 1.11)	0,1356	40,6	n/a	98,10%	n/a
Efficacy, Sensitivity	out_crr_leuk_inv	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	n/a	1.23 (1.09, 1.39)	0,001	40,6	n/a	97,00%	n/a
Efficacy, Primary	PFSINVEL_	Sequential	Naive	0.69 (0.40, 1.18)	n/a	0,17328	66	18	27,30%	37.5 (NR to NR)
Efficacy, Primary	PFSINVEL_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	0.76 (0.38, 1.54)	n/a	0,45402	27,2	n/a	30,60%	37.5 (NR to NR)
Efficacy, Primary	DORINVEL_	Sequential	Naive	0.66 (0.37, 1.20)	n/a	0,17426	61	15	24,60%	34.8 (34.8 to NR)
Efficacy, Primary	DORINVEL_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	0.83 (0.41, 1.67)	n/a	0,59328	26	n/a	30,20%	34.8 (34.8 to NR)
Efficacy, Primary	OSL_	Sequential	Naive	0.69 (0.31, 1.53)	n/a	0,35829	66	8	12,10%	NR (NR to NR)
Efficacy, Primary	OSL_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	0.63 (0.20, 1.97)	n/a	0,42374	27,2	n/a	11,50%	NR (NR to NR)
Efficacy, Primary	TTNTINV_	Sequential	Naive	0.53 (0.29, 0.97)	n/a	0,04067	66	14	21,20%	NR (NR to NR)
Efficacy, Primary	TTNTINV_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	0.51 (0.22, 1.19)	n/a	0,11893	27,2	n/a	23,00%	NR (NR to NR)
Efficacy, Sensitivity	PFSINVEL_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	0.49 (0.27, 0.89)	n/a	0,0185	40,6	n/a	20,80%	33.4 (33.4 to NR)
Efficacy, Sensitivity	DORINVEL_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	0.53 (0.29, 0.99)	n/a	0,0465	40,4	n/a	19,80%	30.9 (30.9 to NR)
Efficacy, Sensitivity	OSL_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	0.40 (0.17, 0.96)	n/a	0,0392	40,6	n/a	7,50%	NR (NR to NR)
Efficacy, Sensitivity	TTNTINV_	Sequential	Fully adjusted; Scenario J: + Histological subtypes	0.30 (0.16, 0.60)	n/a	0,0006	40,6	n/a	13,50%	NR (NR to NR)

Tabelle 7: Ergebnisse für die Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit aus der Studie CA082-092 (Datenschnitt 10.01.2024) – ITC Liso-Cel vs. Epcoritamab

				Measures of Relative Effect						
Analysis	Outcome	Run Style	Scenario	HR (95%CI)	RR (95%CI)	p-value	ESS (% Original)	Number of Events	Weighted Events	Median time to event
Safety, Primary	out_ster_use	Sequential	Naive	n/a	0.146 (0.118,0.181)	0,0000000	107.0 (100.0%)	2	1,90%	
Safety, Primary	out_ster_use	Sequential	Scenario G: + Sex (Fully Adjusted)	n/a	0.115 (0.094,0.141)	0,0000000	82.5 (77.1%)	n/a	1,50%	
Safety, Primary	out_toci_use	Sequential	Naive	n/a	1.527 (0.515,4.524)	0,4448000	107.0 (100.0%)	19	17,80%	
Safety, Primary	out_toci_use	Sequential	Scenario G: + Sex (Fully Adjusted)	n/a	1.581 (0.502,4.98)	0,4337000	82.5 (77.1%)	n/a	18,40%	
Safety, Primary	CRS, any grade	Sequential	Naive	n/a	1.217 (0.879,1.685)	0,2370000	107.0 (100.0%)	63	58,90%	
Safety, Primary	CRS, any grade	Sequential	Scenario G: + Sex (Fully Adjusted)	n/a	1.222 (0.874,1.709)	0,2420000	82.5 (77.1%)	n/a	59,30%	
Efficacy, Primary	PFS	Sequential	Naive	0.351 (0.221, 0.556)	n/a	0,0000082	114.0 (100.0%)	33	28,90%	33.4 (30.6 to NE)
Efficacy, Primary	PFS	Sequential	Scenario K: + Previous auto-HSCT (Fully Adjusted)	0.327 (0.201, 0.534)	n/a	0,0000076	75.6 (66.3%)	n/a	26,40%	NE (30.6 to NE)
Efficacy, Primary	OS	Sequential	Naive	0.325 (0.172, 0.614)	n/a	0,0005376	114.0 (100.0%)	15	13,20%	NE (NE to NE)
Efficacy, Primary	OS	Sequential	Scenario K: + Previous auto-HSCT (Fully Adjusted)	0.334 (0.169, 0.659)	n/a	0,0015822	75.6 (66.3%)	n/a	13,40%	NE (NE to NE)
Efficacy, Primary	DOR	Sequential	Naive	0.448 (0.267, 0.751)	n/a	0,0023406	106.0 (100.0%)	27	25,50%	NE (30.9 to NE)
Efficacy, Primary	DOR	Sequential	Scenario K: + Previous auto-HSCT (Fully Adjusted)	0.411 (0.231, 0.732)	n/a	0,0025197	69.0 (65.1%)	n/a	22,60%	NE (30.9 to NE)
Efficacy, Primary	out_bor_leuk_irc	Sequential	Naive	n/a	1.134 (1.017, 1.263)	0,0233000	114.0 (100.0%)	106	93,00%	
Efficacy, Primary	out_bor_leuk_irc	Sequential	Scenario K: + Previous auto-HSCT (Fully Adjusted)	n/a	1.128 (1.008, 1.263)	0,0363000	75.6 (66.3%)	n/a	92,50%	
Efficacy, Primary	out_crr_leuk_irc	Sequential	Naive	n/a	1.446 (1.169, 1.788)	0,0007000	114.0 (100.0%)	103	90,40%	
Efficacy, Primary	out_crr_leuk_irc	Sequential	Scenario K: + Previous auto-HSCT (Fully Adjusted)	n/a	1.452 (1.169, 1.805)	0,0007000	75.6 (66.3%)	n/a	90,80%	
Efficacy, Sensitivity	PFS	Sequential	Naive	0.389 (0.244, 0.622)	n/a	0,0000805	103.0 (100.0%)	29	28,20%	NE (31.8 to NE)
Efficacy, Sensitivity	PFS	Sequential	Scenario K: + Previous auto-HSCT (Fully Adjusted)	0.361 (0.217, 0.598)	n/a	0,0000790	69.0 (67.0%)	n/a	25,50%	NE (31.8 to NE)
Efficacy, Sensitivity	OS	Sequential	Naive	0.326 (0.167, 0.635)	n/a	0,0010066	103.0 (100.0%)	12	11,70%	NE (NE to NE)
Efficacy, Sensitivity	OS	Sequential	Scenario K: + Previous auto-HSCT (Fully Adjusted)	0.342 (0.167, 0.701)	n/a	0,0033984	69.0 (67.0%)	n/a	12,10%	NE (NE to NE)
Efficacy, Sensitivity	DOR	Sequential	Naive	0.464 (0.275, 0.783)	n/a	0,0040326	100.0 (100.0%)	26	26,00%	NE (30.9 to NE)
Efficacy, Sensitivity	DOR	Sequential	Scenario K: + Previous auto-HSCT (Fully Adjusted)	0.434 (0.244, 0.773)	n/a	0,0045881	67.5 (67.5%)	n/a	23,70%	NE (30.9 to NE)
Efficacy, Sensitivity	out_bor_irc	Sequential	Naive	n/a	1.184 (1.067, 1.313)	0,0015	103.0 (100.0%)	100	97,10%	
Efficacy, Sensitivity	out_bor_irc	Sequential	Scenario K: + Previous auto-HSCT (Fully Adjusted)	n/a	1.188 (1.07, 1.319)	0,0013	69.0 (67.0%)	n/a	97,50%	
Efficacy, Sensitivity	out_crr_irc	Sequential	Naive	n/a	1.507 (1.216, 1.868)	0,0002	103.0 (100.0%)	97	94,20%	
Efficacy, Sensitivity	out_crr_irc	Sequential	Scenario K: + Previous auto-HSCT (Fully Adjusted)	n/a	1.527 (1.228, 1.897)	0,0001	69.0 (67.0%)	n/a	95,40%	

5.2 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	21.07.2025
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel/Breyanzi
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gilead Sciences GmbH hat keinerlei inhaltliche Anmerkungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel/Breyanzi im Anwendungsgebiet follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien. Da der Wirkstoff Axicabtagen ciloleucel/Yescarta der Gilead Sciences GmbH im Indikationsgebiet follikuläres Lymphom, nach ≥ 3 Vortherapien zugelassen ist und BMS Axicabtagen ciloleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren benennt, würden Vertreter von Gilead Sciences GmbH gerne an der mündlichen Anhörung als Zuhörer teilnehmen [1, 2].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

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. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf - aufgerufen am 21.07.2025
2. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8610/2025_04_04_Modul3C_Lisocabtagen_maraluecel.pdf - aufgerufen am 21.07.2025

5.3 Stellungnahme der Regeneron GmbH

Datum	4. August 2025
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®), Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien 2025-04-15-D-1196
Stellungnahme von	<i>Regeneron GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. Juli 2025 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) auf der Website des G-BA unter der Vorgangsnummer 2025-04-15-D-1196 veröffentlicht. Die Regeneron GmbH (im Folgenden: Regeneron) hat im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien ebenfalls ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff im Markt, das sich derzeit im Verfahren der frühen Nutzenbewertung befindet, und möchte daher im Folgenden zum genannten Verfahren Stellung nehmen.	
Stellungnahme zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Die vom G-BA bestimmte zVT zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung des IQWiG ist eine „Individualisierte Therapie unter Auswahl von • Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, • Lenalidomid + Rituximab, • Rituximab Monotherapie, • Mosunetuzumab, • Tisagenlecleucel und • Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab“ [1].	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.3: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel: Individualisierte Therapie unter Auswahl von • Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, • Lenalidomid + Rituximab,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Regeneron begrüßt ausdrücklich die Aufnahme der Kombination aus Zanubrutinib und Obinutuzumab in die zVT, da diese Therapieoption eine weitere wichtige Alternative für ein mehrfach vorbehandeltes Patientenkollektiv darstellt, das häufig mit konventionellen Chemoimmuntherapien, die schon in frühen Behandlungslinien regelhaft Anwendung finden, nicht angemessen behandelt werden kann (s. u.). Über die Berücksichtigung von Zanubrutinib + Obinutuzumab hinaus sind aus Sicht von Regeneron jedoch weitere Anpassungen der von der zVT umfassten Therapieoptionen notwendig, um die patienten-individuell bestmögliche (Vergleichs-)Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse angemessen und umfassend abzubilden. <u>Berücksichtigung der hochwirksamen CAR-T-Zelltherapien und bispezifischen Antikörper</u> Neben der vom G-BA bereits als Bestandteil der zVT benannten CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel und dem bereits benannten bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab sind aus Sicht von Regeneron auch die zweite zur Behandlung des r/r FL zugelassene CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen ciloleucel – entsprechend der Zulassung nach drei oder mehr systemischen Therapien [2] – und der zweite zugelassene bispezifische Antikörper Epcoritamab in die zVT aufzunehmen, da beide Wirkstoffe gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen und Ausführungen medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften ebenfalls Bestandteil des Therapiestandards beim r/r FL sind. So empfiehlt die US-	• Rituximab Monotherapie, • Mosunetuzumab, • Tisagenlecleucel und • Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab [...] Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein einheitlicher Behandlungsstandard ableiten. Die S3-Leitlinie verweist auf eine individualisierte Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand bei der Wahl der Therapie eine besondere Rolle spielen. Bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach Chemoimmuntherapie sollte gemäß S3-Leitlinie erneut eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Weiterhin geht aus der Leitlinie hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom eingesetzt werden sollen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, die einzige zugelassene Chemoimmuntherapie dar. Vor diesem Hintergrund wird Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, als Therapieoption für die individualisierte Therapie bestimmt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
amerikanische Leitlinie des <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN) Axicabtagen ciloleucel, Tisagenlecleucel, Epcoritamab und Mosunetuzumab gleichermaßen als „<i>preferred regimens</i>“ ab der dritten Behandlungslinie [3]. In der deutschen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) werden analog alle zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung (Stand April 2023) zugelassenen CAR-T-Zelltherapien und bispezifischen Antikörper – Axicabtagen ciloleucel, Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab – als Therapieoptionen mit hoher Wirksamkeit im hier relevanten stark vorbehandelten Patientenkollektiv empfohlen [4]. Im Einklang hiermit wurde Axicabtagen ciloleucel in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von den klinischen Sachverständigen gemeinsam mit Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als Therapieansatz der Wahl angesehen [5]. Eine explizite Berücksichtigung der 2024 erfolgten Indikationserweiterung von Epcoritamab für das vorliegende Anwendungsgebiet war in der deutschen Leitlinie aufgrund des Zulassungsdatums noch nicht möglich. Klinische Experten bestätigten allerdings in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung bereits die hohe praktische Relevanz von Epcoritamab im deutschen Versorgungskontext, insbesondere auch zur Behandlung von Patienten mit möglicherweise aggressivem Krankheitsverlauf [6]; zudem wurden für Epcoritamab im Vergleich zu Mosunetuzumab eine numerisch höhere Gesamtansprechrate und Rate eines vollständigen Ansprechens beobachtet [7]. <u>Unzweckmäßigkeit Rituximab- oder Obinutuzumab-basierter Therapieregime</u>	Entsprechend der S3-Leitlinie kann in der rezidierten Therapiesituation insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden. Eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Rituximab kann entsprechend der S3-Leitlinie vor allem bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach einer Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind. Entsprechend der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften stellen Behandlungen mit CAR-T-Zelltherapien sowie mit dem bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab relevante Behandlungsoptionen in der Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms dar. Für die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) und für den bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) wurde in der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2028 befristet. In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers werden Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie bestimmt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hingegen sind aus Sicht von Regeneron die vom G-BA als Bestandteil der zVT benannten Rituximab- oder Obinutuzumab-basierten Therapie-regime nicht mehr regelhaft als bestmögliche, zweckmäßige Behandlung für das hier relevante stark vorbehandelte Patientenkollektiv in der dritten oder einer späteren Therapielinie anzusehen. Rituximab, v. a. als Teil verschiedener Immunchemotherapieregime, ist fester Bestandteil des Therapiestandards in der Erst- und Zweitlinienbehandlung [3, 4, 8]. Somit haben nahezu alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet schon mindestens eine Rituximab-basierte Therapie erhalten und darauf nicht angesprochen oder ein Rezidiv nach dieser Therapie erlitten. Von einem klinischen Nutzen einer erneuten Rituximab-basierten (Chemo-) Immuntherapie in der dritten oder einer späteren Therapielinie ist daher regelhaft nicht auszugehen. Dementsprechend wurden vom G-BA Rituximab-basierte Chemoimmuntherapien, die auch gemäß Aussagen klinischer Sachverständiger eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet spielen [5], nicht in die zVT aufgenommen. Eine Monotherapie mit Rituximab hingegen wurde vom G-BA noch als Bestandteil der zVT berücksichtigt, womöglich, da diese Therapie gemäß der – allerdings nicht mehr gültigen und auf einem Recherchestand von 2017 basierenden – S3-Leitlinie als mögliche Option für ältere und komorbide Patienten erwogen wurde [8-10]. Für dieses Patientenkollektiv steht inzwischen jedoch mit Zanubrutinib + Obinutuzumab eine spezifisch im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die von klinischen Sachverständigen als gut verträglich und breit einsetzbar angesehen wird [11, 12]. Gemäß Aussagen klinischer Sachverständiger kommt eine Rituximab-Mono-	Darüber hinaus werden die Chemotherapieregime CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) und MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison), jeweils in Kombination mit Rituximab, beziehungsweise bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Riuximabtherapie in Kombination mit Obinutuzumab, von der S3-Leitlinie empfohlen. Diese Chemotherapieregime sind jedoch in Kombination mit Rituximab beziehungsweise Obinutuzumab nicht zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel ging aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind. Diese Chemo- beziehungsweise Chemoimmuntherapien werden daher nicht als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Weiterhin kommen entsprechend ihres Zulassungsstatus die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und Cyclophosphamid, jeweils als Monotherapie, grundsätzlich in Betracht. Für diese Monotherapien lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch keine Empfehlung ableiten, weshalb sie keine geeigneten Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie darstellen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapie heutzutage hauptsächlich zum Einsatz, wenn ein palliativer Ansatz im Vordergrund steht [5]. Das Anwendungsgebiet des im vorliegenden Verfahren zu bewertenden Wirkstoffs umfasst jedoch ausschließlich Patienten, die nicht mit palliativer Intention behandelt werden sollen, sondern für eine gezielte Therapie mit dem Ziel einer langfristigen Remissionsinduktion – wie hier einer CAR-T-Zelltherapie – infrage kommen. Daher ist eine Rituximab-Monotherapie, die nur ein deutlich kürzeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu beispielsweise Chemoimmuntherapien erlaubt [8], aus Sicht von Regeneron nicht als zweckmäßig anzusehen. Im Einklang hiermit führt die DGHO weder in ihrer Leitlinie noch in ihrer Stellungnahme zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Rituximab-Monotherapie als Option beim behandlungspflichtigen FL nach mindestens zwei Vortherapien auf und sprach sich im Rahmen der mündlichen Anhörung eines kürzlichen Nutzenbewertungsverfahrens explizit gegen die Eignung der Rituximab-Monotherapie als zVT aus [4, 6, 13]. Gesondert zu betrachten ist die Kombination von Rituximab mit dem Immunmodulator Lenalidomid, die keine Chemoimmuntherapie im engeren Sinne darstellt. Jedoch wird auch für diese – bereits ab dem ersten Rezidiv zugelassene – Kombination gemäß den Ausführungen klinischer Sachverständiger, ähnlich wie für Chemoimmuntherapien, ein Einsatz primär in früheren Linien und eine untergeordnete Rolle in den hier relevanten späten Therapielinien gesehen [5, 11]. Vielmehr werden bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien als „Therapieansätze der Wahl“ angesehen [5]. Für Patienten, für die diese Optionen möglicherweise nicht infrage kommen, stellt Zanubrutinib +	Außerdem sind die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Idelalisib wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. März 2015 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt, da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind. Aus der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften geht hervor, dass Idelalisib aufgrund seines Nebenwirkungsprofils, insbesondere Infektionen und Virämien, erst in späteren Therapielinien empfohlen wird. Für Duvelisib wurde mit Beschluss vom 21. Juli 2022 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Das Arzneimittel ist zudem in Deutschland nicht im Handel. Idelalisib und Duvelisib kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel steht eine weitere, für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 wurde für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch vor dem Hintergrund, dass mit Tisagenlecleucel bereits eine CAR-T-Zelltherapie mit konkreter Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Obinutuzumab, wie oben bereits ausgeführt, gemäß klinischen Experten eine gut verträgliche, breit einsetzbare Alternative dar [11]. Zusammengefasst ist Rituximab + Lenalidomid aus Sicht von Regeneron nicht mehr als regelhafter Bestandteil der zVT für die hier relevanten späten Therapielinien zu berücksichtigen. Auch Obinutuzumab-basierte Chemoimmuntherapien kommen regelmäßig in der Erst- und/oder Zweitlinie zum Einsatz [3, 4, 8], sodass nicht regelmäßig von einem klinischen Nutzen in der dritten oder einer späteren Therapielinie ausgegangen werden kann. Für die im Rezidiv zugelassene Kombination Obinutuzumab + Bendamustin kommt hinzu, dass Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion induziert, die die Durchführbarkeit oder Wirkung nachfolgender T-Zell-adressierender Therapien – insbesondere bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien – beeinträchtigen kann [3, 4], wie auch durch klinische Expertenaussagen im Rahmen eines kürzlichen Nutzenbewertungsverfahrens sowie in der Stellungnahme der DGHO zum vorliegenden Verfahren betont [6, 13]. In aktuellen Leitlinien wird die Kombination Obinutuzumab + Bendamustin nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet der Drittlinien- oder späteren Behandlung empfohlen [3, 4]. Entsprechend ist diese Kombinationstherapie aus Sicht von Regeneron keine regelmäßig zweckmäßige Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet. <u>Fazit – zVT aus Sicht von Regeneron</u>	Für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Beschluss vom 6. Juni 2024) wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Obinutuzumab festgestellt. In der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften wird ausgeführt, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine weitere relevante Behandlungsoption in der Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms darstellt. Daher bestimmt der G-BA Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab als einen weiteren geeigneten Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie. Des Weiteren sind Epcoritamab als Monotherapie und Odronextamab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulären Lymphom zugelassen. In der Nutzenbewertung zu Epcoritamab wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten (Beschluss vom 6. März 2025). Für den Wirkstoff Odronextamab liegt kein Beschluss über die Bewertung eines Zusatznutzens vor. Zusammengenommen kann der therapeutische Stellenwert sowohl von Epcoritamab als auch von Odronextamab derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Beide Therapieoptionen werden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, Rituximab-Monotherapie,

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammengefasst lautet aus Sicht von Regeneron die zVT gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse wie folgt: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von • Axicabtagen ciloleucel (gemäß Zulassung ab der 4. Therapielinie), • Epcoritamab, • Mosunetuzumab, • Tisagenlecleucel, • Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab, unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands.	Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand zu berücksichtigen. [...]

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron 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)
	<i>Nicht zutreffend.</i>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Lisocabtagen maraleucel (follikuläres Lymphom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 16.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8613/2025-07-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-1196.pdf.
2. Kite Pharma EU B.V. (2018): Yescarta®; Fachinformation. Stand: Juli 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas, Version 2.2025 - February 10, 2025. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2023): Onkopedia-Leitlinien: Follikuläres Lymphom (Stand: April 2023). [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Axicabtagen-Ciloleucel (D-889). [Zugriff: 02.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Epcoritamab (D-1106). [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1128/2025-01-27_Wortprotokoll_Epcoritamab_D-1106.pdf.
7. Danilov AV, Thiruvengadam S, Linton K, Cumings K, Chirikov VV, Mutebi A, et al. (2025): Indirect comparison of epcoritamab vs chemoimmunotherapy, mosunetuzumab, or odronextamab in follicular lymphoma. Blood Advances: bloodadvances.2024015274.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL. [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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) - Epcoritamab (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11276/2025-03-06_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-1106_TrG.pdf.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. [Zugriff: 29.05.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLm_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Zanubrutinib (D-1002).

[Zugriff: 30.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1039/2024-04-22_Wortprotokoll_Zanubrutinib_D-1002.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab). [Zugriff: 10.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6637/2024-06-06_AM-RL_XII-XIIa_Zanubrutinib_D-1002.pdf.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2024): Stellungnahme der DGHO im Rahmen der Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6. In: Gemeinsamer Bundesausschuss (2025): 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: 2025-B-037-z Lisocabtagen maraleucel. [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8615/2025-07-15_Informationen-zVT_Lisocabtagen-maraleucel_D-1196.pdf.

5.4 Stellungnahme des vfa

Datum	05.08.2025
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2025 eine Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht. Lisocabtagen maraleucel wird unter anderem angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel, und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich 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	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der DAG-HSZT, DGHO, GLA

Datum	5. August 2025
Stellungnahme zu	Lisocabtagen Maraleucel
Stellungnahme von	<i>DAG-HSZT, DGHO, GLA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: 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)																		
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung ist das zweite Verfahren zu Lisocabtagen Maraleucel (Liso-Cel, Breyanzi®) und wird bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit follikulärem Lymphom (FL) durchgeführt. Liso-Cel ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Pat. mit rezidivierendem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> <tr> <td>-</td><td> Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: - Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab- Erhaltungstherapie - Lenalidomid + Rituximab - Rituximab Monotherapie - Mosunetuzumab - Tisagenlecleucel - Zanubrutinib + Obinutuzumab </td><td>Nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table> pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;				Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: - Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab- Erhaltungstherapie - Lenalidomid + Rituximab - Rituximab Monotherapie - Mosunetuzumab - Tisagenlecleucel - Zanubrutinib + Obinutuzumab	Nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.	
Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																	
-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: - Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab- Erhaltungstherapie - Lenalidomid + Rituximab - Rituximab Monotherapie - Mosunetuzumab - Tisagenlecleucel - Zanubrutinib + Obinutuzumab	Nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																	

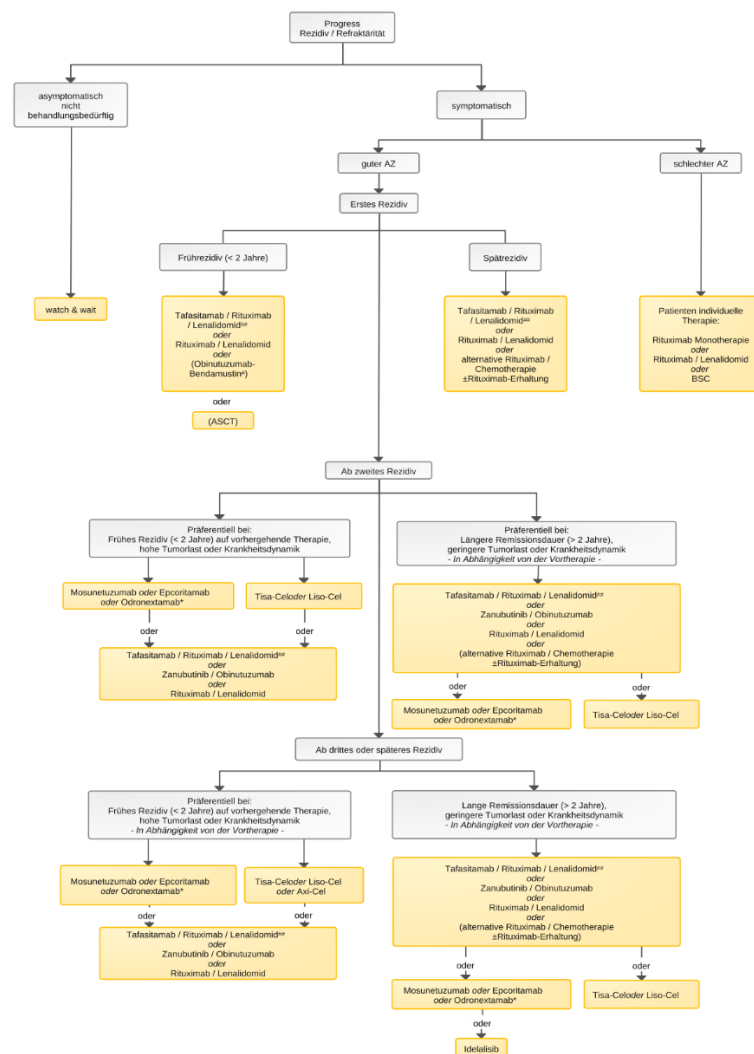
Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsere Anmerkungen sind: • Die zweckmäßige Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapie entspricht konzeptionell der Versorgung. Im Detail fehlen die zwischenzeitlich zugelassenen Optionen Epcoritamab, Odronextamab, sowie Axicabtagen Ciloleucel nach Vorbehandlung mit mindestens 3 Vortherapien. Die Rituximab Monotherapie wird bei Pat. in gutem Allgemeinzustand in dieser Therapiesituation nicht empfohlen. • Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist TRANSCEND FL, eine Phase II-Studie zur Wirksamkeit von Liso-Cel. Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Auswertung von 107, mit Liso-Cel behandelten Pat. . • Liso-Cel führte zu einer Ansprechrage von 93,0% und einer Rate kompletter Remission von 90,4%. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 33,45 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nicht erreicht. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 80,4%, die Rate immunvermittelter Nebenwirkungen (CRS, ICANS) im Grad 3/4 war niedrig. Liso-Cel ist eine weitere, hochwirksame Option bei Pat. mit r/r FL nach mindestens 2 Vortherapien. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens eines Vergleichs mit bisher eingesetzten Arzneimitteln nicht möglich.	

Stellungnehmer: 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)
2. Einleitung Das folliculäre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden 3 Unterformen differenziert. Das folliculäre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Erkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Folliculäre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert. Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 1% pro Jahr.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie und nach der Dauer der vorherigen Remission [2-4]. Aktuelle Therapieempfehlungen sind graphisch in Abbildung 1 dargestellt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Rezidivtherapie des Follikulären Lymphoms



Legende:

* derzeit nur in Deutschland verfügbar

bei Rituximab Refraktärität, nur bei chemotherapiefreier Erstlinientherapie

keine Zulassung bislang

Stellungnehmer: 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)
Optionen können nach dem Wirkmechanismus geordnet werden: - Lenalidomid in Kombination mit - o Tafasitamab plus Rituximab (Off Label) - o Rituximab - BTK-Inhibitoren - o Zanubrutinib plus Obinutuzumab - Bispezifische T Cell Engager - Antikörper (BiTE) (alphabetische Reihenfolge) - o Epcoritamab - o Mosunetuzumab - o Odronextamab - CAR-T Zellen (alphabetische Reihenfolge) - o Axicabtagen Ciloleucel (ab dem 3. Rezidiv) - o Lisocabtagen Maraleucel (dieses Verfahren) - o Tisagenlecleucel - Chemotherapie in Kombination mit Anti-CD20 Antikörper	

Stellungnehmer: 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)																					
Liso-Cel ist ein gegen CD19 gerichtetes CAR-T Zellprodukt. Daten zu Liso-Cel beim FL sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Liso-Cel beim rezidierten / refraktären follikulären Lymphom <table> <tr> <th>Studie</th><th>Pat.</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>ORR²</th><th>CRR³</th><th>PFÜ⁴</th><th>ÜL⁵</th></tr> <tr> <td>TRANSCEND FL [5]</td><td>FL⁵, ≥2 Vortherapien</td><td>-</td><td>Liso-Cel</td><td>107</td><td>93,0⁷</td><td>90,4</td><td>33,45</td><td>85,8</td></tr> </table> ¹ N – Anzahl Patienten; ² ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; ³ CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Rate in % nach 36 Monaten; ⁶ FL – follikuläres Lymphom; ⁷ Ergebnis für neue Therapie;					Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	CRR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵	TRANSCEND FL [5]	FL ⁵ , ≥2 Vortherapien	-	Liso-Cel	107	93,0 ⁷	90,4	33,45	85,8				
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	CRR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵																		
TRANSCEND FL [5]	FL ⁵ , ≥2 Vortherapien	-	Liso-Cel	107	93,0 ⁷	90,4	33,45	85,8																		

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
	4. Dossier und Bewertung von Liso-Cel 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien und der inzwischen zahlreichen, in den letzten Jahren parallel zugelassenen Arzneimittel, keine für alle Pat. gültige Standardtherapie. In der vom G-BA festgelegten ZVT fehlen vor allem - weitere bispezifische Antikörper - weitere CAR-T Zellen. Die in der ZVT aufgeführte Rituximab Monotherapie gehört aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit des regelhaften Einsatzes in der Vortherapie nicht zum Standard. Sie wird in diesem Krankheitsstadium nur bei Pat. im schlechten AZ oder bei anderen Kontraindikationen gegen eine intensivere Therapie empfohlen. Zudem wird insbesondere bei vorheriger Gabe von Rituximab/Bendamustin eine erneute Gabe von Bendamustin im Rezidiv nicht empfohlen.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.3: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel: Individualisierte Therapie unter Auswahl von • Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, • Lenalidomid + Rituximab, • Rituximab Monotherapie, • Mosunetuzumab, • Tisagenlecleucel und • Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
		[...] Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein einheitlicher Behandlungsstandard ableiten. Die S3-Leitlinie verweist auf eine individualisierte Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand bei der Wahl der Therapie eine besondere Rolle spielen. Bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach Chemoimmuntherapie sollte gemäß S3-Leitlinie erneut eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Weiterhin geht aus der Leitlinie hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom eingesetzt werden sollen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, die einzige zugelassene Chemoimmuntherapie dar. Vor diesem

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
		Hintergrund wird Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, als Therapieoption für die individualisierte Therapie bestimmt. Entsprechend der S3-Leitlinie kann in der rezidierten Therapiesituation insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden. Eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Rituximab kann entsprechend der S3-Leitlinie vor allem bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach einer Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind. Entsprechend der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften stellen Behandlungen mit CAR-T-Zelltherapien sowie mit dem bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab relevante Behandlungsoptionen in der Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms dar. Für die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
		(Beschluss vom 1. Dezember 2022) und für den bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) wurde in der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2028 befristet. In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers werden Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie bestimmt. Darüber hinaus werden die Chemotherapieregime CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) und MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison), jeweils in Kombination mit Rituximab, beziehungsweise bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Riuximabtherapie in Kombination mit Obinutuzumab, von der S3-Leitlinie empfohlen. Diese Chemotherapieregime sind jedoch in Kombination mit Rituximab beziehungsweise

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
		Obinutuzumab nicht zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel ging aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind. Diese Chemo-beziehungsweise Chemoimmuntherapien werden daher nicht als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Weiterhin kommen entsprechend ihres Zulassungsstatus die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und Cyclophosphamid, jeweils als Monotherapie, grundsätzlich in Betracht. Für diese Monotherapien lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch keine Empfehlung ableiten, weshalb sie keine geeigneten Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie darstellen.

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
		Außerdem sind die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Idelalisib wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. März 2015 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt, da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind. Aus der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften geht hervor, dass Idelalisib aufgrund seines Nebenwirkungsprofils, insbesondere Infektionen und Virämien, erst in späteren Therapielinien empfohlen wird. Für Duvelisib wurde mit Beschluss vom 21. Juli 2022 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Das Arzneimittel ist zudem in Deutschland nicht im Handel. Idelalisib und Duvelisib kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel steht eine weitere, für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Mit

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
		Beschluss vom 21. Dezember 2023 wurde für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch vor dem Hintergrund, dass mit Tisagenlecleucel bereits eine CAR-T-Zelltherapie mit konkreter Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Beschluss vom 6. Juni 2024) wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Obinutuzumab festgestellt. In der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften wird ausgeführt, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine weitere relevante Behandlungsoption in der Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms darstellt. Daher bestimmt der G-BA Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab als einen weiteren geeigneten Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie.

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
		Des Weiteren sind Epcoritamab als Monotherapie und Odronextamab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulären Lymphom zugelassen. In der Nutzenbewertung zu Epcoritamab wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten (Beschluss vom 6. März 2025). Für den Wirkstoff Odronextamab liegt kein Beschluss über die Bewertung eines Zusatznutzens vor. Zusammengenommen kann der therapeutische Stellenwert sowohl von Epcoritamab als auch von Odronextamab derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Beide Therapieoptionen werden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, Rituximab-Monotherapie,

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
		Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand zu berücksichtigen. [...]
	4. 2. Studien Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, nicht-randomisierte Multi-Kohorten Phase-II-Studie TRANSCEND. Eingeschlossen wurden Pat. mit rezidiviertem / refraktärem, follikulärem Lymphom, nach zwei	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Bewertung: Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie TRANSCEND FL ermöglicht aufgrund des

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
	oder mehr Therapien. Die ITT Population umfasste 114 Pat., mit Liso-Cel wurden 107 Pat. behandelt. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Das mediane Alter der eingeschlossenen Pat. lag bei 62 Jahren. Etwa die Hälfte der Pat. hatte einen Progress innerhalb von 24 Monaten nach Initiierung der Erstlinientherapie. Alle Pat. waren im ECOG Status 0/1. Die mediane Anzahl an Vortherapien betrug 3. Der letzte Datenschnitt erfolgte am 10. Januar 2024. Die Daten wurden in einem Peer Review Journal publiziert [5].	einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Dies gilt auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten. MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Darüber hinaus sind die in der Studie CA082-092 durchgeführten Vergleiche von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel und Epcoritamab für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Optionen nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind. Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen. [...]

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben In TRANSCEND FL war der Median der Gesamtüberlebenszeit zum Analyse-Zeitpunkt nicht erreicht. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten lag bei 85,8%.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Ansprechrate / progressionsfreies Überleben Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von TRANSCEND FL. Die Gesamtansprechrate im Arm A der Dosis-Optimierungskohorte lag bei 93,0%, die Rate kompletter Remissionen bei 90,4%. Der Median des progressionsfreien Überlebens lag bei 33,4 Monaten. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten lag bei 48,9%.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
	4. 3. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Für die Bewertung von Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die validierten Instrumente EORTC QLQ-C30, FACT-LymS und EQ-5D-VAS eingesetzt. In den intraindividuellen Verläufen zeigte sich bei Nebenwirkungs-assoziierten Parametern ein Abfall an Tag 15, insgesamt im weiteren Verlauf ein anhaltende Stabilisierung oder Verbesserung.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	4. 3. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad ≥ 3 lag in der Kohorte der Nutzenbewertung bei 80,4%. Die publizierten Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)																											
	<table border="1"> <tr> <td></td><td colspan="2">2L+ FL (n = 130)</td></tr> <tr> <td>TEAE, n (%)</td><td>Any grade</td><td>Grade ≥3</td></tr> <tr> <td>Neutropenia</td><td>85 (65)</td><td>76 (58)</td></tr> <tr> <td>CRS</td><td>75 (58)</td><td>1 (1)</td></tr> <tr> <td>Anemia</td><td>49 (38)</td><td>13 (10)</td></tr> <tr> <td>Headache</td><td>38 (29)</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td><td>33 (25)</td><td>13 (10)</td></tr> <tr> <td>Constipation</td><td>26 (20)</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Pyrexia</td><td>23 (18)</td><td>0</td></tr> </table>		2L+ FL (n = 130)		TEAE, n (%)	Any grade	Grade ≥3	Neutropenia	85 (65)	76 (58)	CRS	75 (58)	1 (1)	Anemia	49 (38)	13 (10)	Headache	38 (29)	0	Thrombocytopenia	33 (25)	13 (10)	Constipation	26 (20)	0	Pyrexia	23 (18)	0	
	2L+ FL (n = 130)																												
TEAE, n (%)	Any grade	Grade ≥3																											
Neutropenia	85 (65)	76 (58)																											
CRS	75 (58)	1 (1)																											
Anemia	49 (38)	13 (10)																											
Headache	38 (29)	0																											
Thrombocytopenia	33 (25)	13 (10)																											
Constipation	26 (20)	0																											
Pyrexia	23 (18)	0																											

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)																		
	<table border="1"> <tr> <td>Diarrhea</td><td>22 (17)</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Lymphopenia</td><td>20 (15)</td><td>17 (13)</td></tr> <tr> <td>Fatigue</td><td>19 (15)</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Tremor</td><td>18 (14)</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Leukopenia</td><td>18 (14)</td><td>15 (12)</td></tr> <tr> <td>Asthenia</td><td>16 (12)</td><td>0</td></tr> </table>	Diarrhea	22 (17)	0	Lymphopenia	20 (15)	17 (13)	Fatigue	19 (15)	0	Tremor	18 (14)	0	Leukopenia	18 (14)	15 (12)	Asthenia	16 (12)	0	
Diarrhea	22 (17)	0																		
Lymphopenia	20 (15)	17 (13)																		
Fatigue	19 (15)	0																		
Tremor	18 (14)	0																		
Leukopenia	18 (14)	15 (12)																		
Asthenia	16 (12)	0																		
	4. 4 Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz und fokussiert auf das Fehlen von Vergleichen mit der ZVT. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.																		

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
	5. Kombinationstherapie Liso-Cel wird entsprechend der Zulassung regelhaft als Monotherapie eingesetzt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Pat. mit follikulärem Lymphom haben eine Lebenserwartung, die nahe an der Normalbevölkerung liegt. Das trifft allerdings nicht auf Pat. mit frühen und wiederholten Rezidiven zu. Für diese Pat. bestand in den letzten Jahrzehnten ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Erfreulicherweise gab es in den letzten Jahren zahlreiche Neuzulassungen. Dazu gehören die Substanzklasse der bispezifischen Antikörper und die CAR-T-Zellen. Wie auch Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel führt Liso-Cel zu hohen Ansprechraten und nachhaltigem Ansprechen. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren: <u>Wirksamkeit</u>	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Bewertung: Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie TRANSCEND FL ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Dies gilt auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten. MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet.

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
	Liso-Cel hat eine hohe Wirksamkeit. Die Rate kompletter Remissionen liegt über 90%, das progressionsfreie Überleben liegt bei etwa 30 Monaten. <u>Toxizität</u> Das charakteristische Nebenwirkungsprofil von CAR-T Zellen umfasst das Auftreten immunvermittelter Komplikationen wie CRS und ICANS. Die Rate von Komplikationen im Grad 3/4 ist relativ niedrig. <u>Vergleich mit anderen Therapieformen</u> Liso-Cel wurde nicht in einer randomisierten Studie getestet. Indirekte Vergleiche sind aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes und auch aufgrund der rasch wachsenden Erfahrung im Umgang mit Nebenwirkungen nur eingeschränkt aussagekräftig. Insgesamt ist der Stellenwert der CART-Zelltherapie im Behandlungsalgorithmus des FL in dritter oder späteren Linie gegenüber alternativen Immun-, Chemoimmun- oder Signalwegsinhibitorthérapien nicht eindeutig definiert. In jedem Fall wird er beeinflusst von Vortherapien, Patientenpräferenz und Eignung für eine CAR-T Zelltherapie. Im	Darüber hinaus sind die in der Studie CA082-092 durchgeführten Vergleiche von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel und Epcoritamab für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Optionen nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind. Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen. Fazit: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND FL vorgelegt. Für einen indirekten Vergleich der Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel, Epcoritamab, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein naiver Vergleich sowie MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator einzelner Studienarme auf Basis der Studien TRANSCEND FL, ZUMA-5, EPCORE NHL-1, G029781 und ELARA

Stellungnehmer: DAG-HSZT, DGHO, GLA

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)
	studienübergreifenden Vergleich mit dem in der gleichen Indikation zugelassenen alternativen Tisagenlecleucel scheint Liso-Cel eine bessere Wirksamkeit bei etwa gleicher Verträglichkeit aufzuweisen, da die Rate an Komplettremissionen für Tisacel in der Zulassungsstudie ELARA bei etwa vergleichbarer Patientenpopulation nur 68% betrug mit entsprechend ungünstigerem 1-Jahres PFS von 67%.(gegenüber 82% in TRANSCEND FL). Auch der pharmazeutische Unternehmer legt Daten aus indirekten Vergleichen zum Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel vor. Sie entsprechen ähnlichen, zwischenzeitlich publizierten Daten [6, 7], sind aber kein Ersatz für randomisierte Studien. Liso-Cel ist eine weitere, hochwirksame Option bei Pat. mit r/r FL nach mindestens 2 Vortherapien. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens eines Vergleichs mit zugelassenen und in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln nicht möglich.	vorgelegt. Die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND FL sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen. Daher ist ein Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, nicht belegt. [...]

Literaturverzeichnis

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, Juli 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 32:298-308.,2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.008](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008)
5. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML et al.: Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. Nat Med 30:2199-2207, 2024. DOI: [10.1038/s41591-024-02986-9](https://doi.org/10.1038/s41591-024-02986-9)
6. Nastoupil LJ, Bonner A, Wang P et al.: Matching-adjusted indirect comparison of efficacy and safety of lisocabtagene maraleucel and mosunetuzumab for the treatment of third-line or later relapsed or refractory follicular lymphoma. Exp Hematol Oncol 14:30, 2025. DOI: [10.1186/s40164-025-00610-1](https://doi.org/10.1186/s40164-025-00610-1)
7. Morabito F, Martino EA, Nizoli ME et al.: Comparative Analysis of Bispecific Antibodies and CAR T-Cell Therapy in Follicular Lymphoma. Eur J Haematol 114:4-16, 2025. DOI: [10.1111/ejh.14335](https://doi.org/10.1111/ejh.14335)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Lisocabtagen maraleucel (D-1196)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. August 2025
von 10:00 Uhr bis 10:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Rieder

Frau Hofmann-Xu

Frau Dr. Hliscs

Frau Pohl

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Buske

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG HSZT):**

Herr Prof. Dr. Dreger

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Dr. Finzsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH:**

Frau Gottswinter

Frau Dr. Rüb

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beginnen mit Lisocabtagen maraleucel in der Indikation rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom. Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die darauf beruhende Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Juli dieses Jahres. Dazu haben wir Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb, von Gilead, Regeneron, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie und der German Lymphoma Alliance sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Rieder, Frau Hofmann-Xu, Frau Dr. Hliscs und Frau Pohl, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Buske, für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie Herr Professor Dr. Dreger, für Gilead Sciences Herr Dr. Finzsch – Fragezeichen –, für Regeneron Frau Gottswinter und Frau Dr. Rüb – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, danach treten wir in unsere übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für BMS?

Frau Rieder (BMS): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Rieder, Sie haben das Wort.

Frau Rieder (BMS): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte mich zunächst für die Möglichkeit bedanken, die Anhörung zu Lisocabtagen maraleucel, kurz Liso-cel, im vorliegenden Anwendungsgebiet der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie von unserer Seite einleiten zu dürfen. Liso-cel ist bereits seit 2022 zugelassen und hat sich in den vergangenen gut drei Jahren in den Anwendungsgebieten des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, des hochmalignen B-Zell-Lymphoms, des primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms sowie des follikulären Lymphoms Grad 3b deutlich in der Versorgung etabliert.

Heute sprechen wir über eine Erweiterung des zugelassenen Anwendungsgebiets, wie einleitend bereits erwähnt. Zunächst möchte ich Ihnen das heute anwesende Team von BMS kurz vorstellen: zum einen Frau Pohl aus dem Bereich Market Access, Frau Dr. Hliscs aus dem medizinischen Bereich sowie Frau Hoffmann-Xu aus der Biostatistik unseres Unternehmens. Mein Name ist Veronika Rieder, ich leite bei BMS den Bereich Market Access Hämatologie.

Bevor ich auf spezifische Punkte zur vorliegenden Nutzenbewertung eingehe, möchte ich einige Worte zum bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet von Liso-cel verlieren. Das rezidierte oder refraktäre follikuläre Lymphom ist trotz therapeutischer Fortschritte in den vergangenen Jahren weiterhin eine nicht heilbare Erkrankung. Insbesondere Patientinnen und Patienten, die bereits zwei oder mehr Therapielinien durchlaufen haben, befinden sich in einer herausfordernden Therapiesituation. Sowohl die Ansprechraten als auch die Dauer des Ansprechens nehmen mit jeder weiteren Therapielinie kontinuierlich ab, und das Risiko einer Transformation zu einem aggressiven B-Zell- und Hodgkin-Lymphom steigt. Ein Drittel der Betroffenen verstirbt bereits innerhalb von 24 Monaten nach Therapiebeginn. Das

fortschreitende Krankheitsgeschehen sowie die damit verbundenen Behandlungs- und krankheitsbedingten Symptome sind für die Patientinnen und Patienten sowohl physisch als auch psychisch belastend und führen zu einer sinkenden Lebensqualität. Darüber hinaus führt der kontinuierliche Einsatz gegen das follikuläre Lymphom gerichteter Therapien zu einer Akkumulation behandlungsbedingter Toxizitäten. Letztlich besteht das Risiko von Therapieresistenzen vor allem gegenüber Anti-CD20-Antikörpern und/oder alkylierenden Substanzen.

Die aktuellen Entwicklungen neuer Therapieoptionen sowie neuere Leitlinienempfehlungen im vorliegenden Anwendungsgebiet adressieren genau diesen hohen therapeutischen Bedarf. Moderne Therapieoptionen haben einige konventionelle Behandlungen, die in älteren Leitlinien noch genannt werden, im klinischen Alltag abgelöst. Einen besonderen Stellenwert haben dabei inzwischen T-Zell-basierte Immuntherapien wie die bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab und Epcoritamab sowie CAR-T-Zell-Therapien. Neben Liso-cel sind unter den CAR-T-Zellen auch Tisagenlecleucel, kurz Tisa-cel, und Axicabtagen-Ciloleucel, kurz Axi-cel, bereits zur Behandlung des follikulären Lymphoms ab dritter bzw. vierter Therapielinie zugelassen.

CAR-T-Zell-Therapien zeichnen sich durch die Möglichkeit aus, mit einer einmaligen Behandlung eine lang anhaltende antitumorale Wirkung zu erzielen. Dies kann zu einem langfristigen therapiefreien Intervall führen und die Therapiesituation der Patienten deutlich verbessern. Aus Sicht von BMS stellen daher andere T-Zell-basierte Immuntherapien und damit Mosunetuzumab, Epcoritamab sowie insbesondere Tisa-cel und Axi-cel die zweckmäßige Vergleichstherapie für Liso-cel als ebenso T-Zell-basierte Immuntherapie dar. Die im Rahmen unseres Nutzenbewertungsdossiers eingereichten Stellungnahme dargestellte Evidenz zu Liso-cel gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapien fokussiert sich auf Vergleiche, die den aktuellen Stand medizinischer Erkenntnisse adäquat widerspiegeln.

Damit möchte ich zur vorliegenden Evidenz für Liso-cel im Anwendungsgebiet überleiten. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie TRANSCEND FL zeigen ein schnelles, tiefes und dauerhaftes Ansprechen durch eine Einmalinfusion mit Liso-cel. Nahezu alle Patientinnen und Patienten in der ITT-Population erzielten ein komplettes Ansprechen. 86,4 Prozent der Patientinnen und Patienten waren auch drei Jahre nach der Infusion mit Liso-cel therapiefrei. Das mediane Gesamtüberleben ist zum letzten Datenschnitt noch nicht erreicht, und die Überlebensrate liegt nach drei Jahren bei 85,8 Prozent.

Die Ergebnisse mehrerer methodisch robuster indirekter Vergleiche in Form von Matching Adjusted Indirect Comparisons, oder kurz MAIC, in denen Liso-cel mit Epcoritamab, Mosunetuzumab, Tisa-cel und Axi-cel verglichen wurde, zeigen, dass mit Liso-cel eine Therapieoption zur Verfügung steht, die den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet besonders adressiert. Ich möchte einige ganz wesentliche Punkte hieraus hervorheben: Hinsichtlich der Morbidität im Ansprechen, gemessen an der Rate kompletter Remissionen, zeigt sich ein konsistenter Vorteil gegenüber allen zweckmäßigen Vergleichsoptionen in geringem bis beträchtlichem Ausmaß. Hinsichtlich der Mortalität konnte im Rahmen unserer Stellungnahme sogar ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber Epcoritamab gezeigt werden.

Besonders relevant sind die Ergebnisse zum Sicherheitsprofil von Liso-cel im Vergleich zu anderen CAR-T-Zelltherapien. Insgesamt weist Liso-cel ein Sicherheitsprofil mit vergleichsweise sehr niedrigen Raten bei schweren höhergradigen CAR-T-Zelltherapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen auf, darunter das Zytokin-Freisetzungssyndrom, neurologische ... (akustisch unverständlich) und auch Infektionen.

Zusammenfassend zeigen die durchgeführten indirekten Vergleiche konsistente Vorteile von Liso-cel in den patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit gegenüber bispezifischen Antikörpern und anderen CAR-T-Zelltherapien. Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich aus unserer Sicht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien ableiten,

der den besonderen Wert von Liso-cel für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet evidenzbasiert unterstreicht. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und stehe nun gemeinsam mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rieder, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Frau Rieder hat bereits angesprochen, dass es im Anwendungsgebiet einige neuere Therapieoptionen gäbe, und in Ihrer Stellungnahme haben Sie sehr nachdrücklich adressiert, dass eine individualisierte Therapie konzeptionell der Versorgung entspräche, jedoch bei dem, was wir hier festgelegt haben, einige neuere Therapieoptionen nicht umfasst seien. Für uns wäre wichtig, wenn Sie in Ergänzung dessen, was Frau Rieder eben gesagt hat, den Stellenwert dieser neuen Therapieoptionen in der klinischen Versorgungspraxis darlegen könnten. Herr Professor Wörmann, Sie haben sich als Erster gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen! Ich fange an, und dann dürfen unsere beiden Spezialisten, Herr Buske für die Onkopedia-Leitlinie und Herr Dreger für die speziellen Stammzellaspekte oder die zellulären Aspekte, dazukommen. Das folliculäre Lymphom ist bei Ihnen inzwischen ein sehr häufiger Gast geworden. Das ist sicher bei den Lymphomen das mit dem DLBCL attraktivste Lymphom. Das ist toll und schwierig. Das Spannende dabei ist, dass wir inzwischen komplett von der Chemotherapie in den Erst- und Zweitlinien weggehen konnten – dadurch haben wir deutlich Toxizität eingespart – und dass wir verschiedenste Antikörper dazubekommen haben. Mehrere haben wir mit Ihnen diskutiert. Wir haben mit Rituximab angefangen, haben in der Stellungnahme darauf hingewiesen, dass das heute in der Zweit- und Drittlinientherapie kein Standard mehr ist, weil fast alle Patienten initial mit einem Anti-CD20-Antikörper behandelt worden sind.

Dann haben wir mehrere weitere Optionen. Wir haben inzwischen einen Anti-19-Antikörper. Tafasitamab haben wir mit Ihnen diskutiert. Dann haben wir die Möglichkeiten der bispezifischen Antikörper, auch dort sind inzwischen mehrere zugelassen, die wir einsetzen können. Deshalb denken wir, dass sie als Vergleichstherapie dazugerechnet werden müssen. Wir haben inzwischen als besonders aggressive, aber auch wohl nachhaltige Therapie die CAR-T-Zellen. Wir sollten trotzdem darauf hinweisen, dass wir inzwischen auch die Möglichkeit haben, mit BTK-Inhibitoren zu arbeiten. Zanubrutinib hatten wir bei Ihnen in der Nutzenbewertung, auch Lenalidomid ist in der Kombination drin.

Für den Kliniker ist das fantastisch, weil das endlich der Heterogenität des klinischen Verlaufes gerecht wird. Wir haben, glaube ich, kein Krankheitsbild bei den Lymphomen, das so dramatisch unterschiedliche Verläufe hat. Wir haben Lymphom-Patienten, die fast nie in der Klinik auftauchen, die extrem langsame Verläufe haben, die über Jahre initial nicht behandelt und auch alt werden, ich denke mit fast normaler Lebenserwartung, mit relativ vorsichtigen Therapieansätzen. Auf der anderen Seite haben wir die Patienten mit hochaggressiven Verläufen, die, obwohl sie nicht 3b sind, trotzdem aggressiv verlaufen, Rezidive innerhalb von zwei Jahren haben. Das sind, glaube ich, die, bei denen wir hier unter anderem auch das Liso-cel diskutieren.

Das macht es aber schwierig, und das haben wir, glaube ich, in der Stellungnahme betont. Alle indirekten Vergleiche sind dadurch schwierig, dass das Patientenkollektiv so heterogen ist. Das heißt, die Wahl der Patienten kann durchaus die Prognose beeinflussen. Deshalb glauben wir, dass wir längerfristig nicht um randomisierte Studien in dann identischen Patientenkollektiven herkommen. Jetzt, wenn ich die Daten von Liso-cel sehe, ist das höchst beeindruckend, aber mit dem Caveat, das ich gerade betont habe. Das wäre meine Einleitung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Als erster Nachfolgender hat sich Herr Professor Dreger gemeldet und dann Herr Professor Buske. Bitte schön, Herr Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG HSZT): Herr Wörmann hat das „Dilemma“ – in Anführungsstrichen – schon aufgeblättert. Eigentlich freuen wir uns, dass wir bei dieser Erkrankung mittlerweile so viele Möglichkeiten haben, die auf Immuntherapien wahrscheinlich von allem, was wir überhaupt zu behandeln haben, am besten ansprechen. Was ich noch ergänzend sagen wollte, war einerseits die autologe Stammzelltransplantation. Am Ende sprechen wir hier nur über die Patienten, die tatsächlich einen ... (akustisch unverständlich) POD-24-Verlauf haben, also ein frühes Rezidiv und auf die Primärtherapie nicht ausreichend ansprechen, sich biologisch also aggressiver verhalten, als es das follikuläre Lymphom gemeinhin tut. Für diese Patienten haben wir in zweiter Linie immer noch die autologe Stammzelltransplantation, mit der wir teilweise sehr lang anhaltende Remissionen erzielen können, vielleicht sogar einen gewissen Sockel von Patienten, die auf Dauer ihre Erkrankung loswerden oder zumindest doch eine Krankheitskontrolle erlangen, und das ist mittlerweile eines der preiswertesten Verfahren geworden, die es in der Hämatologie überhaupt gibt.

Der zweite Punkt ist: Bei der Vielfältigkeit der Möglichkeiten, die wir haben, die bei Patienten individuell anzupassen sind, ist es, glaube ich, sehr schwierig, irgendwie über die verschiedenen Substanzklassen zweckmäßige Vergleichstherapien herauszuziehen, sondern der Vergleich kann eigentlich nur zwischen den CAR-T-Zellprodukten, die wir mittlerweile haben, direkt gezogen werden. Ich denke, die Fragestellung ist hier, welches Produkt wir bei einer CAR-T-Zellindikation nehmen. Da gibt es keine direkten Vergleiche. Aber von dem, was wir aus den einarmigen Studien und aus der Real World wissen, sind die Ansprechraten und die Krankheitskontrollpersistenz bei dem Liso-cel-Produkt bei sehr guter Verträglichkeit – das wissen wir aus anderen Indikationen – doch sehr überzeugend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Buske, bitte.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Ich kann als Dritter nicht mehr viel hinzufügen, aber vielleicht noch einmal zum Verständnis: Es ist im Prinzip alles gesagt worden. Das follikuläre Lymphom kennen wir eigentlich als indolente Erkrankung in der Erstlinie. Es ist gut zu behandeln. Die Patienten haben ein Gesamtüberleben, das hervorragend ist, ein progressionsfreies Überleben. Um es noch einmal zu betonen: In den späten Rezidiven ändert sich die Erkrankung – das hat Herr Wörmann sehr gut dargestellt – bei einem erheblichen Anteil an Patienten in der Form, dass diese klinisch aggressiver verlaufen. Wir wissen, dass bei diesen Patienten, wenn wir keine komplette Remission erreichen, das progressionsfreie Überleben extrem kurz ist. Sie müssen sich das so vorstellen: Wenn wir in der Erstlinie einen Patienten mit follikulärem Lymphomen behandeln, ist eine partielle Remission komplett ausreichend. Das ist ein Therapieerfolg.

In den späteren Linien ist es ein Therapieversagen, ein richtiges Therapieversagen. Das wissen wir aus Studien mit den bispezifischen Antikörpern, auch aus Studien mit den CAR-T-Zellen. Für diese Patienten brauchen wir Substanzen, die in hohem Maße eine komplette Remission erzielen, und da ist Liso-cel ein hervorragendes Beispiel mit kompletten Remissionsraten: ich sage einmal um die 90 Prozent oder über 90 Prozent bei sehr guter Verträglichkeit. Das bezieht sich wiederum auf die Vergleichstherapien. Sie können für diese Patientenpopulation am Ende nur Vergleichstherapien akzeptieren, die in der Lage sind, bei der Mehrzahl aller Patienten wirklich zu tiefen Remissionen zu führen und damit zu akzeptablem progressionsfreiem Überleben bzw. Zeit bis zur nächsten Therapie. Die anderen Punkte sind alle erwähnt worden. Das nur noch einmal zum Verständnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Buske. Daran anknüpfend, weil Sie eben sagten, gerade in diesen letztgenannten Therapiesituationen braucht man Wirkstoffe, die geeignet sind, ein komplettes Ansprechen zu gewährleisten, eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie uns erklären, warum die vergleichende Studie TRANSFORM FL vorzeitig eingestellt wurde? Mir hat sich die Frage gestellt, wieso hier kein Vergleich gegenüber der zum Zeitpunkt der Studienplanung bereits zugelassenen CAR-T-

Zelltherapie Tisagenlecleucel geplant wurde. Das ist, sage ich einmal, eine vergleichbare Liga. Wieso ist da nicht der Versuch unternommen worden, Daten zu generieren? Frau Rieder, Sie haben sich dazu gemeldet.

Frau Rieder (BMS): Das kann ich gerne kurz aufklären, was Ihre erste Frage bezüglich der vorzeitigen Beendigung der Studie TRANSFORM FL betrifft. Das hatten wir bereits in unserer Stellungnahme ausgeführt. Die Studie TRANSFORM FL, von der Sie sprechen, die ursprünglich als RCT angelegt war, war ursprünglich als konfirmatorische Studie für die FDA-Zulassung vorgesehen. Die FDA-Zulassung ist im beschleunigten Verfahren basierend auf den Daten der Studie TRANSCEND FL erfolgt, das heißt, der einarmigen Studie, die wir jetzt für diese Nutzenbewertung gezeigt haben. Konfirmatorisch wurde seitens der FDA letztendlich nicht mehr die Studie TRANSFORM FL, sondern Langzeitdaten aus der Studie TRANSCEND FL gefordert, weil man die Daten aus der Studie TRANSCEND FL als sehr stark angesehen hat.

Weiterhin, und das ist ein sehr wichtiger Punkt, haben uns Bedenken der Prüfer zur Rekrutierung dieser Studie erreicht, weil man eine Randomisierung auf CAR-T-Zell-Therapien hätte vornehmen sollen, also auf Liso-cel versus konventioneller Therapien, wenn man sie so nennen will, für ein Patientenkontinuum, für die kommerziell schon CAR-T-Zell-Therapien zur Verfügung gestanden hätten. Sie haben es gerade angesprochen.

Aus diesen Gründen hat sich BMS insgesamt dazu entschieden, die Studie nicht fortzuführen, sie frühzeitig zu beenden. Wir haben dennoch, um vergleichende Evidenz vorlegen zu können, methodisch sehr aufwendige und robuste Matching-adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt, die wir sowohl für die Zulassung als auch für die heute zugrunde liegende Nutzenbewertung im Dossier eingereicht und dargelegt haben. – Das zu Ihrer ersten Frage.

Zu Ihrer zweiten Frage, weshalb kein direkter Vergleich gegenüber einer anderen CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt wurde: Letztendlich ist es so, dass wir die Designs der Zulassungsstudien mit den Zulassungsbehörden abstimmen und festlegen, auch in Abstimmung mit den Ethikkommissionen. Das letztendliche Design, das gewählt wird, ist abhängig von sehr vielen Faktoren, wie dem Indikationsgebiet, dem Unmet Need, den zur Verfügung stehenden Vergleichsoptionen, auch inwieweit die bereits etabliert sind. Darauf basierend hat sich letztendlich das Studiendesign der Zulassungsstudie TRANSCEND FL entwickelt, das zur Zulassung sowohl seitens der FDA als auch der EMA geführt hat. Ergänzend dazu haben wir die Matching-adjustierten indirekten Vergleiche dazu mit eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann schaue ich in die Runde. Bänke, PatV, wer hat Fragen? Als erstes Frau Potthast vom IQWiG. Bitte schön.

Frau Potthast: Ich möchte genau auf den Punkt mit der Studie TRANSFORM FL, die Sie erwähnt haben, eingehen. Sie haben gerade erläutert, dass der Hauptgrund ist, dass bereits auf der Basis der einarmigen Studie TRANSCEND die Zulassung durch die FDA erfolgte und diese Studie dementsprechend nicht weitergeführt wurde. Sie haben auch beschrieben, dass Sie die eingesetzten Therapien im Vergleichsarm nicht mehr als adäquate Therapiealternativen betrachten hätten. Sie haben gerade darauf hingewiesen, dass die Prüferinnen und Prüfer Bedenken zu dieser Studie geäußert haben. Zudem merken Sie in Ihrer Stellungnahme gleichzeitig an, dass Sie Studien innerhalb eines Entwicklungsprogramms regelmäßig überprüfen, um sich auf Studienprogramme zu konzentrieren, die das größte Potenzial haben, einen transformativen Nutzen für die Patienten und Patientinnen zu liefern. Wenn Sie, wie Sie jetzt sagen, die Therapien, die in der Studie TRANSFORM FL eingesetzt wurden, selbst nicht als Therapien ansehen, die man regelhaft einsetzt, wäre die Frage, warum Sie diese dann in der Studie TRANSFORM FL als Vergleichstherapie gewählt haben. Aus welchem Grund haben Sie diese nicht spätestens bei der Überprüfung des Studienprogramms dahin gehend angepasst, dass Lisocabtagen maraleucel mit den entsprechenden Optionen, wie zum Beispiel der CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel verglichen wird? Diese haben Sie übereinstimmend mit dem G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rieder.

Frau Rieder (BMS): Ich übernehme diese Frage gerne wieder an der Stelle. Zu Ihrer ersten Frage, weshalb diese Vergleichsoptionen zunächst ausgewählt wurden, obwohl wir sie jetzt tatsächlich nicht mehr als adäquat ansehen würden: Hier ist es zum einen so, dass wir entsprechende Designs von Studien, wie schon gesagt, mit den Zulassungsbehörden vorab abstimmen, gewisse Kriterien hier berücksichtigt werden, was letztendlich zu diesem ursprünglichen Design geführt hat. Es ist aber auch so, dass man in den vergangenen Jahren ganz aktuelle Entwicklungen im Indikationsgebiet betrachtet hat, dass neue Therapieoptionen zugelassen wurden, die die Situation entsprechend verändert haben, was uns letztendlich dazu bewegt hat, aus den verschiedenen Gründen, die Sie gehört haben, diese Studie zu beenden. Letztendlich ist es so, dass wir seitens der Zulassungsbehörden den Fokus ganz klar darauf gesehen haben – das liegt auch seitens BMS so vor –, dass man Langzeitdaten für die bereits vorliegende Studie TRANSCEND FL generiert und sich darauf fokussiert, diese Daten dann vorlegen zu können, um das bei den Zulassungsbehörden einzureichen, aber auch Langzeitevidenz für CAR-T-Zelltherapie im Indikationsgebiet zu generieren. Zusätzlich ist es so, dass wir uns darauf fokussieren, dass wir CAR-T-Zelltherapien auch in anderen Indikationsgebieten zur Verfügung stellen können und das ein weiterer Fokus unserer Entwicklungsprogramme ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rieder. – Frau Potthast, ich glaube, wir müssen es einfach zu Kenntnissen nehmen. Haben Sie weitere Fragen, Frau Potthast?

Frau Potthast: Nein, das ist alles. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer hat weitere Fragen? – Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine kleine Nachfrage. Es wurde schon fast alles zur RCT TRANSFORM FL diskutiert. Gab es zu dem Zeitpunkt, als Sie sich in Absprache mit der FDA, wenn ich das richtig verstanden habe, dazu entschlossen haben, diese Studie abzubrechen, irgendeinen Zwischenbericht? Gab es da einen Clinical Study Report an die Oberbehörden? Falls ja, wie sah das aus? War da etwas Verwertbares dabei?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Rieder, bitte.

Frau Rieder (BMS): Wenn ich die Frage gleich nehmen darf: Nein, das gab es nicht. Zu diesem Zeitpunkt waren noch gar keine Patienten enrolled. Das heißt, es liegen keine Zwischenergebnisse oder Evidenz aus dieser TRANSFORM FL vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Na gut. Die Studie hat praktisch noch gar nicht gestartet. Okay. Das war mir so nicht bewusst. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage dazu, wie Sie in der Praxis entscheiden, welche der zugelassenen CAR-T-Zellprodukte zum Einsatz kommen und wie Sie die Entscheidung zu der Behandlung mit bispezifischen Antikörpern abgrenzen. Sind das zwei verschiedene Gruppen, oder gibt es da nicht auch eine Überlappung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Holtkamp, – Herr Professor Dreger hat sich als erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG HSZT): Zum ersten Teil der Frage, welches Produkt wir nehmen: Bisher war die Auswahl nicht so groß, weil wir uns diese Frage in der Regel schon in der dritten Linie stellen und beantworten mussten. Da hatten wir bisher nur das Tisagenlecleucel. Jetzt haben wir in der Linie ein zweites Produkt, und da geht man neben den Wirtschaftlichkeitserwägungen – die machen hier aber, meine ich, nach den publizierten keinen nennenswerten Unterschied – von Daten aus, die in diesem Falle dann doch eher

zugunsten von Liso-cel sprechen würden, weil wir mehr Komplettremissionen in den Publikationen wahrnehmen können und auch das PFS besser ist. Da wird man das Produkt dann schon irgendwie bevorzugen, weil wir, wie gesagt, auch aus anderen Indikationen wissen, dass die Verträglichkeit dieses Produktes auch zu dem, was dann noch weiter in der hinteren Linie hier zugelassen ist, doch sehr gut ist. Was die Abwägung gegenüber bispezifischen Antikörpern betrifft: Da kommen die patientenindividuellen Kriterien in den Vordergrund. Will der Patient eine Einmaltherapie? Will er lieber etwas anderes? Wie ist die Compliance? Wie ist das Komorbiditätsprofil usw.? Das ist ein breites Feld, zu dem vielleicht meine klinischen Kollegen noch weiter Stellung nehmen mögen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Wörmann hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, Professor Buske wird sich dazu auch noch äußern. – Das follikuläre Lymphom ist eine der typischen hämatologischen Erkrankungen, bei denen die Patienten nach einigen Jahren mehr Experten sind als die üblicherweise behandelnden Ärzte mit Ausnahme der spezialisierten Hämatologen. Frau Holtkamp, auf Ihrer Tagung von der DLH haben sie dazu explizit Workshops gemacht. Patienten haben Meinungen. Patienten haben eine relativ klare Vorstellung davon, abhängig von ihren Umständen, ob sie die CAR-T-Zelltherapie mit der höheren Intensität oder aber eher eine längerfristige Therapie annehmen wollen. Insofern ist es für mich auch ein typisches Bild, bei dem sehr deutlich die Patientengestaltung des vor ihnen liegenden Lebens auf diese Therapieentscheidung einen großen Einfluss hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Buske, bitte.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Ich melde mich nur, weil ich erwähnt worden bin. Dem ist nichts hinzuzufügen. Ich glaube, Herr Wörmann und Herr Dreger haben es absolut klar dargestellt. Wir nehmen das Produkt, das am besten ist. Axi-Cell ist super effektiv, aber toxisch. Deshalb würden wir immer Tisa-cel und Liso-cell bevorzugen. Tisa-cel hat ein etwas längeres Follow-up, Liso-cell die besseren Daten. Ich glaube, es sind beides hervorragende Produkte. Wie Herr Wörmann und Herr Dreger gesagt haben, bispezifisch versus CAR-T-Zellen, das sind sehr viele Faktoren, die eine Rolle spielen. Deshalb würden wir bei allen Unterschieden zwischen CAR-T-Zellen und bispezifisch das auch als Vergleichstherapie heranziehen. Es sind beides hervorragende Ansätze mit pros und cons. Wir sind froh, dass wir diese beiden Ansätze für die Patienten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Buske. – Frau Holtkamp, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte. – Das sehe ich nicht.

Frau Dr. Holtkamp: Ich hatte mich noch einmal gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung. Jetzt sehe ich es. Frau Holtkamp, dann sind Sie wieder an der Reihe.

Frau Dr. Holtkamp: Noch eine ergänzende Frage zum Toxizitätsprofil: Bei den CAR-T-Zellprodukten hat sich mit der Zeit herausgestellt, dass vor allen Dingen neben dem ICANS und dem Zytokinsturm auch die Infektionen mittel- und langfristig eine große Rolle spielen. Wie stellt sich das bei dem Liso-cell dar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG HSZT): Da springe ich schnell ein, Frau Holtkamp. Das ist auch nicht gleich null. Letztlich haben die Produkte – Sie haben es angedeutet – als substanzspezifisches Nebenwirkungsproblem die Infektionen, und die beruhen darauf, dass wir einerseits nicht nur

die B-Zellen langfristig flachlegen – das machen eigentlich diese B-Zell-adressierenden Immuntherapien alle –, sondern immer auch einen gewissen Schaden im T-Zell-System anrichten. Das heißt, es braucht manchmal Monate, bis sich die Helferzellzahl zum Beispiel wieder normalisiert hat. Das mag mit der Lymphodepletion zu tun haben, so ganz durchdrungen hat man das noch nicht.

Dann haben wir noch das Problem des ICAHT, also der immunocell associated hematotoxicity. Das sind neben den frühen Neutropenien teils auch späte Neutropenien und Thrombopenien, die ursächlich nicht so ganz verstanden sind, vielleicht auch mit dem Immunglobulin-Mangel zu tun haben, der wiederum zum Infektionsrisiko beiträgt. Dass es jetzt in dieser Hinsicht, ich sage einmal, außerhalb von randomisierten Studien wahrnehmbare Unterschiede im Infektionsrisiko gibt, das, denke ich, kann man so nicht einfach behaupten. Dieses Problem haben alle zugelassenen CD19-CAR-T-Zell-Therapien. Da hängt es immer sehr vom patientenindividuellen Hintergrund ab, auch von der Art der Grunderkrankung, wie das Infektionsrisiko konkret ausfällt. Auch die Patientenführung oder die Compliance ist hier ganz wichtig. Alleinstehende Herren älteren Datums haben in der Regel das größte Risiko.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Frau Hliscs von BMS hat sich dazu gemeldet. Bitte schön.

Frau Dr. Hliscs (BMS): Ich möchte mich gern für die Beantwortung der Frage von unserer Seite aus äußern, und zwar sehen wir für Liso-cel ein erwartbares, bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil, und ganz klar bezogen auf die Infektionen. In dem Fall hatten wir über alle Grade hinweg nur bei 22,4 Prozent Infektionen jeglicher Grade und höhergradig nur bei sieben Patienten von 107. Das heißt, auch mit längerem Follow-up oder Nachbeobachtungszeiten-Datenschnitten bestätigt sich dieses in der Regel sehr gut handhabbare Sicherheitsprofil auch in Bezug auf die Infektionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hliscs. – Frau Holtkamp, Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage zu dem Problem der sekundären Tumoren, insbesondere T-Zell-Lymphome. Weiß man hier auch schon etwas?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG HSZT): Dazu kann ich auch kurz etwas sagen. Letztlich ist das ein vielleicht nicht vorhandenes Problem, aber doch ein sehr seltenes, weil die Inzidenz dieser Dinge, bei denen man tatsächlich nachweisen kann, dass es zur Insertion des CAR-T-Zell-Genoms in diesem Tumor gekommen ist, sodass da tatsächlich eine kausale Beziehung vorhanden sein mag. Das gelingt nur bei 0,00 irgendwas Prozent der angewendeten CAR-T-Zellen, bei denen es auch zu Zweitneoplasien gekommen ist. Natürlich haben alle Patienten grundsätzlich ein erhöhtes Zweitneoplasierisiko, und je mehr Linien sie bekommen haben, desto höher wird es sein, je älter sie sind. Gemessen am Nutzen der CAR-T-Zell-Therapien oder auch den sonstigen Risiken der CAR-T-Zell-Therapie ist das Risiko einer Zweitneoplasie im Sinne eines peripheren T-Zell-Lymphoms für meinen Geschmack zu vernachlässigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. Gibt es Ergänzungen von den anderen Klinikern? – Nein. Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Vielleicht noch die Nachfrage in Richtung pU: Haben Sie dazu schon irgendwelche Signale bekommen? Oder kann man dazu noch nichts sagen, weil es noch sehr neu am Markt ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hliscs, bitte.

Frau Dr. Hliscs (BMS): Bisher traten im Rahmen der Studie relativ selten, also bei sieben Patienten, Sekundär malignome auf. Es wurden alle Proben, die getestet wurden, negativ getestet. Über alle CAR-T-Produkte – wir haben Breyanzi auch in den anderen Indikationen zugelassen – konnte bisher kein Kausalzusammenhang mit T-Zell-Malignome-Integration oder Integration nachgewiesen werden. Das kann ich Ihnen zumindest damit sagen. Natürlich ist

eine Nachbeobachtung wichtig. Wir haben für die Patienten in den klinischen Studien eine Langzeit-Nachbeobachtungsstudie. Wir haben für die Patienten, die im klinischen Alltag behandelt werden, weitere Anwendungsbeobachtungen und auch in Fachinformationen, Risikominimierungsinformationen, wird darauf hingewiesen, dass das nachbeobachtet wird. Bisher wurden im Rahmen mit Breyanzi keine Kausalzusammenhänge mit einer Integration nachgewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hliscs. – Ergänzend Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kurz für den Gesamtrahmen: Die Daten des Robert-Koch-Instituts sagen aktuell, dass jeder sechste Krebspatient, der heute mit einem Krebs diagnostiziert wird, eine Krebsvorgeschichte hat. Das heißt im Wesentlichen, dass wir heute Patienten nach den Erstumoren mit einer so guten Lebenserwartung haben, dass sie den Zweittumor erleben. Ich glaube, das erklärt, warum wir als Ärzte im Moment so zurückhaltend sind, auch diese Frage ganz präzise zu beantworten. Das heißt, wir trennen sehr deutlich zwischen sekundär primären Neoplasien, also ohne Zusammenhang, die einfach aufgrund des Alters entstehen, und welchen, die speziell mit dieser Therapie zusammenhängen. Wir haben dazu gerade eine aktuelle Studie gemacht. Im Moment scheint es sehr selten zu sein, dass spezifisch durch die CAR-T-Zelltherapie induzierte Zweitneoplasien entstehen. Viel höher ist das andere Risiko, aber da sind andere Maßnahmen unsererseits erforderlich. Das heißt, wir müssen darauf eingehen, dass die Patienten in eine normale Vorsorge integriert werden, um das Zweitrisko nicht zu übersehen. Aber das ist, glaube ich, im Moment das größere Thema für uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Holtkamp, haben Sie eine weitere Nachfrage oder ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. Meine Fragen sind beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann frage ich noch einmal, Bänke, Patientenvertretung, gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich Ihnen, Frau Rieder, sofern Sie es wünschen, noch einmal das Wort, damit Sie kurz reüssieren können, was wir in den letzten 40 Minuten besprochen haben.

Frau Rieder (BMS): Sehr gerne und vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir bedanken uns bei Ihnen allen für die gute und intensive Diskussion, die Besprechung relevanter Themen zu dieser vorliegenden Nutzenbewertung. Wir haben heute insbesondere über die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie für Liso-cel und die Berücksichtigung bzw. Relevanz moderner Therapieoptionen sowie die Erfahrungen aus der klinischen Praxis dazu gesprochen. Wir haben über die vorliegende Evidenz zu Liso-cel im Anwendungsgebiet in Form der Zulassungsstudie TRANSCEND-FL sowie insbesondere zum Sicherheitsprofil von CAR-T-Zellen und insbesondere von Liso-cel gesprochen.

Ich möchte unsere Perspektive kurz zusammenfassen: In der Gesamtschau stellen die Ergebnisse der dargelegten bestverfügbaren Evidenz deutliche Effekte dar, die aus unserer Sicht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Liso-cel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich aus unserer Sicht auf T-Zell-zellbasierte Immuntherapien fokussieren sollte, rechtfertigen. Wir haben mit Liso-cel ein Produkt, das durch sein besonderes Profil mit hoher und langanhaltender Wirksamkeit sowie mit einer vergleichsweise sehr guten Verträglichkeit den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders gut decken kann und einen deutlichen Mehrwert in der Versorgung der Patienten bietet. – Damit bedanke ich mich noch einmal für die gute Diskussion und möchte mich gerne im Namen des Teams verabschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rieder, an Sie und Ihr Team. Danke an Herrn Wörmann, Herrn Buske und Herrn Dreger. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich wägen und diskutieren, was heute hier gesagt

worden ist. Ich beende diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, und wir machen um 11 Uhr mit der nächsten Anhörung weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 10:44 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: 2025-B-037-z Lisocabtagen maraleucel

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Lisocabtagen maraleucel [rezidiertes/refraktäres follikuläres Lymphom]

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“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und follikulärer Lymphome Grad 3B.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- Strahlentherapie - Allogene und autologe Stammzelltransplantation
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: - Zanubrutinib (Beschluss vom 6. Juni 2024) - Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21. Dezember 2023) - Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) - Tisagenlecleucel (Beschluss vom 01. Dezember 2022) - Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022) - Obinutuzumab (Beschluss vom 04.11.2021) - Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015) Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28.10.2022): - Off-Label-Indikation für Fludarabin: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

**Lisocabtagen maraleucel
[rezidiertes/refraktäres follikuläres Lymphom]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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 L01XL08 BREYANZI	Geplante Indikation: Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
Antineoplastische Arzneimittel	
Bendamustin L01AA09 generisch	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
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 Carmustin Obvius	Als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff): - Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin.
Chlorambucil L01AA02 generisch	niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Das Arzneimittel ist 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)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: - Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 generisch	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
Vincristin L01CA02 generisch	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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Glucocorticoide

Dexamethason H02AB02 generisch	Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zystostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Methylprednisolon H02AB04 generisch	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

Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das folliculäre Lymphom:

PI3K-Inhibitoren

Idelalisib L01EM01 Zydelig	Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.
Duvelisib ¹ L01EM04 Copiktra	Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: - folliculärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.

¹ Außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Immunstimulanzen

Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon-A ²	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: - Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.
---	---

Immunmodulatoren

Lenalidomid L04AX04 Revlimid	Follikuläres Lymphom Revlimid in Kombination mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom (Grad 1 – 3a).
------------------------------------	--

Monoklonale Antikörper

Epcoritamab L01FX27 Tepkinly	Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie
Mosunetuzumab L01FX24 Lunsumio	Lunsumio als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben
Obinutuzumab L01FA03 Gazyvaro	Follikuläres Lymphom (FL) Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.
Rituximab L01FA01 MabThera	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von 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.

² Außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Radiotherapeutika

Ibritumomab-Tiuxetan V10XX02 Zevalin ¹	[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.
---	---

CAR-T-Zellen

Tisagenlecleucel L01XL04 Kymriah	Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktären follikulärem B-Zell-Lymphom der Grade 1 bis 3a nach zwei oder mehr Vorthérapien.
Axicabtagen-Ciloleucel L01XL03 Yescarta	Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.

Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)-Inhibitoren

Zanubrutinib L01EL03 Brukinsa	Brukinsa wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL) angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.
-------------------------------------	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-186 (Lisocabtagen maraleucel)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. August 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche	6
3 Ergebnisse	7
3.1 Cochrane Reviews	7
3.2 Systematische Reviews	7
3.3 Leitlinien	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	34
Referenzen	37

Abkürzungsverzeichnis

AE	Unerwünschtes Ereignis
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BEAM	BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CCO	Cancer Care Ontario
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CMA	Canadian Medical Association
CMV	Cytomegalovirus
CR	Komplette Remission
CRu	Komplette Remission, unbestätigt
CT	Computertomographie
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DLI	Donorlymphozyten-Infusion
DSG	Disease Site Group
EBMT	Europäische Gruppe für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Ereignisfreies Überleben
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglukose
FISH	Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung
FL	Follikuläres Lymphom
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network

GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Lymphom-Effekt
Gy	Gray
HDT	Hochdosistherapie
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MAC	Methotrexat, Actinomycin D, Cyclophosphamid
MCL	Mantelzelllymphom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MZL	Marginalzonenlymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Non-Response
NRM	Nicht-rezidivbedingte Mortalität
OR	Gesamtansprechen
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PET	Positronenemissionstomographie
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PJP	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
POD24	Progress innerhalb von 24 Monaten
PR	Partielle Remission
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
R-CVP	Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
R-FM	Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin
RIC	intensitätsreduzierte Konditionierung
RIT	Radioimmuntherapie

R-MCP	Rituximab, Mitoxantron, Chloambucil, Prednison
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TBI	Ganzkörperbestrahlung
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

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 *follikuläres Lymphom, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL) und T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges 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 17.07.2024 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 1087 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. Nachträglich wurde ein Technology Appraisal Guidance von NICE identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [1].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom.

siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [2].

Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem follikulären Lymphom (FL) 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- Im Januar 2017 wurde in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net) und MEDLINE (www.pubmed.org) mit dem Suchbegriff 'lymphoma' nach relevanten Leitlinien gesucht.
- Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht.
- Der Suchzeitraum deckt die Zeit von 1994 bis 2017 ab.

LoE

Tabelle 1: 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.	⊕○○○

GoR

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Tabelle 3: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

11. Therapie des Rezidivs

11.1 Chemoimmuntherapie

Die Auswahl der Therapie beim Rezidiv richtet sich nach der Vortherapie, der Zeit bis zum Rezidiv, der klinischen Symptomatik bei Rezidiv, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten sowie nach dem Patientenwunsch.

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress sollte eine systemische Therapie durchgeführt werden.
GRADE	van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289]

⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	Lebensqualität
⊕⊕⊖⊖ low	Sicherheit
	Starker Konsens

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie sollte bei entsprechender Therapieindikation erneut eine Chemoimmuntherapie eingesetzt werden. <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie kann bei entsprechender Therapieindikation die gleiche Chemoimmuntherapie wieder eingesetzt werden. <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollte, sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens

11.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollten bei geeigneten Patienten andere Therapieverfahren (z. B. eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation) eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Grundsätzlich ist bei Patienten, die bereits mit einer Chemoimmuntherapie mit Rituximab, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, behandelt wurden, eine erneute Chemoimmuntherapie sinnvoll. In einer aktuellen Publikation erreichten Patienten, die innerhalb der PRIMA-Studie (R-CHOP, R-CVP, Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) oder R-FM (Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron), gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie behandelt wurden und einen Progress hatten, durch eine erneute Chemoimmuntherapie wieder eine hohe Responderate (67 %) und ein langes Gesamtüberleben (6,4 Jahre), wenn sie im Rezidiv keine hochmaligne Transformation aufwiesen [271]. Für Patienten, die initial mit Obinutuzumab und Chemotherapie

behandelt werden, liegen derzeit noch keine vergleichbaren Daten im Rezidiv vor. Zum Vorgehen bei Rituximab-refraktären Patienten siehe Empfehlung 11.6.

Wenn Patienten länger als zwei Jahre seit der letzten Chemoimmuntherapie keine Progression hatten [...], ist eine erneute Chemoimmuntherapie Therapie der Wahl. Voraussetzung ist allerdings, dass sich klinisch und wenn möglich bioptisch kein Hinweis auf eine hochmaligne Transformation findet [...]. Wenn die Erstlinientherapie Rituximab und Bendamustin, R-CVP oder R-MCP (Rituximab, Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) war, kann diese auch wiederholt werden.

Eine Chemoimmuntherapie mit R-Bendamustin führt bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt waren, zu einer Responderate von 96 % mit 71 % kompletten Remissionen und einem medianen PFS von 24 Monaten [290]. Aber auch in einer aktuelleren Studie, in denen alle Patienten bereits eine Vortherapie mit Rituximab und Chemotherapie erhielten, waren die Remissionsraten ähnlich hoch [291] (95 % mit 80 % kompletten Remissionen). Retrospektive Daten von 88 Patienten mit indolentem NHL und CLL [292] legen nahe, dass man nach initial gutem Ansprechen eine Therapie mit R-Bendamustin wiederholen kann. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 76 % (mit einer niedrigeren CR Rate von 7 %) ohne unerwartete Toxizität.

Eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Fludarabin-haltigen Schemata hat ebenfalls hohe Ansprechraten bei Patienten, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt wurden. Zum Beispiel konnte mit der Kombination Rituximab, Fludarabin und Mitoxantron Ansprechraten von 84 % (68 % komplette Remissionen) und eine 3-Jahres EFS von 47 % erzielt werden [293]. Mit der Kombination von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron konnte eine Response Rate von 94 % und ein progressionsfreies Überleben von 16 Monaten erzielt werden [294]. Zu Erfahrungen von fludarabinhaltigen Kombinationen bei Patienten, die bereits eine Chemoimmuntherapie erhalten haben, gibt es keine umfassenden Publikationen. Ebenso gibt es nur wenig Erfahrung mit einer Wiederbehandlung mit einem fludarabinhaltigen Schema. In einer Fallserie von 563 Patienten war Fludarabin ein unabhängiger Risikofaktor in einer multivariaten Analyse für die Entwicklung von Sekundärneoplasien bei Lymphompatienten [295]. Aus diesem Grunde sollte eine erneute Therapie mit fludarabinhaltigen Kombinationen nur in Ausnahmefällen erfolgen. Auch muss bei einer erneuten Therapie mit R-CHOP die kumulative Antrazyklintoxizität beachtet werden.

Bei Patienten, die nach weniger als zwei Jahren nach einer Chemoimmuntherapie rezidivieren, sollten alternative Ansätze wie Transplantationsstrategien bei Jüngeren, nach Remissionsinduktion z. B. durch R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin) oder R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder Idelalisib im zweiten Rezidiv, sowie experimentelle Ansätze in Studien geprüft werden. Sollte dies nicht möglich sein, sollte zumindest ein alternatives Chemotherapieregime (z. B. CVP/CHOP statt Bendamustin) verwendet werden.

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie sollte bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. <i>CAVE: Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv nur mit Bendamustin.</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben

⊕⊕⊕⊖ moderate	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ moderate	Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

Bei Patienten mit einer Resistenz gegen Rituximab (Therapieversagen während oder bis 6 Monate nach Abschluss einer Rituximab-Therapie) wurde die Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin (90mg/m²) zugelassen und hat sich in einer randomisierten Studie [289] gegen Bendamustin 120mg/m² als Monotherapie durchgesetzt (PFS: HR 0,49, 95 % CI 0,35-0,68; OS: (Gesamtkohorte, >80 % FL-Patienten) HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; AEs grade 3-5: 72,5 % (B+G) vs 65,5 % (B)). Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten eingeschlossen, die entweder keine Vorbehandlung mit Bendamustin hatten oder mindestens 2 Jahre nach Bendamustin nicht behandlungsbedürftig waren. Für Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach R-Bendamustin rezidivieren, gibt es keine zugelassene Alternative mit Chemoimmuntherapie, möglicherweise ist eine Therapie mit Obinutuzumab und einem anderen Chemotherapieregime sinnvoll. Zu Patienten mit Refraktärität auf Obinutuzumab gibt es derzeit keine Erfahrung. Hier liegt eine Rezidivtherapie mit Rituximab oder das Weglassen des monoklonalen Antikörpers im Ermessen des behandelnden Arztes.

11.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Monotherapie mit Rituximab kann besonders bei älteren oder komorbiden Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist, in der Rezidivtherapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Monotherapie mit Rituximab ist eine gut verträgliche und zugelassene Behandlungsoption. In drei Studien, in denen eine Rituximab-Monotherapie bei Patienten geprüft wurde, die bereits mit Rituximab vortheraapiert waren, zeigte sich eine gute Krankheitskontrolle. In einer ersten Studie [296] hatten 58 vorbehandelte Patienten mit 4 Gaben Rituximab (375mg/m²) im wöchentlichen Abstand eine Responderate von 41 % (davon 11 % komplette Remissionen); die Zeit zur Progression betrug 17,8 Monate. In der GAUSS-Studie betrug die Responderate nach 4 Gaben 33 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 25 Monaten [297]. In einer dritten Studie [298] mit 8 Rituximab-Gaben im wöchentlichen Abstand betrug die Responderate bei Rituximab 64 % (davon 39 % komplette Remissionen) und die Zeit bis zur Progression 13,8 Monate. Der Stellenwert einer Verlängerung der Rituximabtherapie ist unklar. In einer randomisierten Studie [217] hatten Patienten mit einer 5-jährigen Therapie im Gegensatz zu Patienten mit einer Kurzzeittherapie (8 Gaben Rituximab 375 mg/m²) ein deutlich verlängertes ereignisfreies Überleben (5,3 versus 3,4 Jahre), allerdings auch eine höhere Rate an Komplikationen und keine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Gemäß dem Zulassungsstatus kommt eine Monotherapie mit 4 Zyklen Rituximab mit 375 mg/m² in vierwöchentlichen Abständen bei älteren und komorbiden Patienten in Frage, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist. Eine Chemoimmuntherapie bietet allerdings die Chance eines deutlich längeren progressionsfreien Überlebens, sodass – wenn möglich – eher die Kombination eingesetzt werden sollte.

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration <20 % im

	Rezidiv eingesetzt werden, wenn Patienten nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet sind.
GRADE Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	Witzig 2002 [299, 300] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan ist aufgrund der einmaligen Infusion und der geringen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen eine Alternative zu einer Chemoimmuntherapie über mehrere Zyklen besonders beim älteren oder komorbiden Patienten. In einer randomisierten Studie lag die Ansprechrate bei 80 % und die CR/CRu Rate von 34 % damit deutlich höher als bei der Rituximab-Monotherapie im Vergleichsarm [301]. Das PFS betrug 14,1 Monate. Eine wichtige Voraussetzung ist allerdings eine Knochenmarksinfiltration unter 20 %. Selbst bei Patienten, die auf Rituximab refraktär sind (Progress unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Rituximab) wird eine Ansprechrate von 74 % (15 % komplette Remission, time to progression 6,7 Monate) erreicht [299].

11.2. Neue Substanzen

11.2.1.1. Idelalisib

11.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten ab dem zweiten Rezidiv oder Progress nach Chemo- und/oder Immuntherapie können eine Monotherapie mit Idelalisib erhalten, wenn die letzte Chemo- und/oder Immuntherapie ungenügend angesprochen hat (Progress innerhalb von 6 Monaten).
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	Salles 2016 [302], Eyre 2018 [303], Gopal 2014 [281] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib ist in Europa als Monotherapie zugelassen, „für erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien“ ist. In der zulassungsrelevanten Phase-II Studie [281] wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Chemotherapie als auch unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Therapie nicht angesprochen hatten oder progredient waren; die Patienten hatten im Median 4 Vortherapien erhalten. Die Ansprechrate in dieser Studie betrug 57 % (gemischte Entitäten), die Rate kompletter Remission lag jedoch nur bei 6 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 11 Monaten.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigte sich in der dargestellten Studie ein differentes Nebenwirkungsprofil, häufig waren Durchfälle, Übelkeit und Fatigue sowie Hustenreiz. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren ein Abfall der Neutrophilen, Durchfälle und eine immunvermittelte Hepatotoxizität. Diese Ergebnisse wurden in weiteren Analysen im Wesentlichen bestätigt [303, 304]. In den Folgejahren gab es eine Reihe von zusätzlichen

wichtigen Warnhinweisen. Idelalisib führte zu vermehrten Infektionen, weshalb die Therapie unter einer PJP-Prophylaxe und einem CMV-Monitoring erfolgen soll. Relevante Nebenwirkungen sind daneben auch die späte Colitis (typisch nach 6-8 Monaten), die frühzeitig erkannt und durch Therapieunterbrechung sowie gegebenenfalls lokale und systemische Glukosteroidgaben behandelt werden sollte, sowie die Pneumonitis und Hepatitis, für die ebenfalls spezifische Empfehlungen gelten (siehe Fachinformation Idelalisib).

11.2.2.1. Lenalidomid

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Behandlung mit Rituximab und Lenalidomid kann vor allem bei Patienten erfolgen, die nach Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind, und bei denen eine Therapie mit Idelalisib oder eine intensive Salvage-Therapie nicht möglich ist und bei denen kein experimenteller Ansatz in Studien zur Verfügung steht. <i>Cave: Off-label use Lenalidomid</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊖ moderate	Leonard 2015 [305] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der Immunmodulator Lenalidomid ist in Europa bei Patienten mit Multiplem Myelom, MDS und dem Rezidiv eines Mantelzelllymphoms zugelassen und ist auch beim follikulären Lymphom in zahlreichen Phase-II und Phase-III-Studien getestet worden. In einer Serie mit ausgedehnt vorbehandelten Patienten (3 Vortherapien, 50 % refraktär) lag die Ansprechrate bei Patienten mit follikulärem Lymphom bei 27 % [306]. Die Dauer des Ansprechens war länger als 16 Monate [306]. In der Kombination mit Rituximab können die Therapieergebnisse verbessert werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Ansprechrate von 53 % (20 % komplette Remissionen) auf 76 % (39 % komplette Remissionen) gesteigert. Die mediane Zeit bis zur Progression verdoppelte sich fast von 1,1 Jahre auf 2 Jahre [305]. In der AUGMENT-Studie wurde randomisiert Lenalidomid plus Rituximab versus Rituximab plus Placebo beim rezidierten follikulären Lymphom verglichen und hinsichtlich des primären Endpunktes PFS ein klarer Vorteil zugunsten von Lenalidomid/Rituximab beobachtet (HR 0,46; 95 % CI 0,34-0,62; $p < 0,001$) [307]. Aus einer laufenden Phase-III Studie (MAGNIFY) wurden kürzlich weitere Effizienzdaten von 91 Patienten mit follikulärem Lymphom vorgelegt, die mit einer Lenalidomid und Rituximab Induktion und Erhaltung behandelt wurden. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 67 % mit 31 % kompletten Remissionen und ein 1-Jahres PFS von 66 %. Da gerade in der Gruppe der doppelt-refraktären Patienten das 1-Jahres PFS ebenfalls bei 66 % liegt, stellt Lenalidomid und Rituximab eine nicht zugelassene Therapieoption für Patienten dar, bei denen eine Idelalisibtherapie nicht durchführbar ist (z. B. relevante Darm- oder Lungenvorerkrankungen). Es gibt keine relevanten Studiendaten zum Einsatz von Lenalidomid nach Einsatz eines PI3K-Inhibitors [308].

11.2.2.2. Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 Antikörper

11.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper sollten nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden.
Ibrutinib ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	Bartlett 2018 [309], Gopal 2018 [310] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet Nicht berichtet	Lesokhin 2016 [311] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Copanlisib und Duvelisib

Neben Idelalisib wurden eine Reihe von anderen PI3K-Inhibitoren an Patienten mit follikulärem Lymphom getestet. Zu zwei Substanzen gibt es Daten aus größeren Phase-II-Studien: Copanlisib, ein intravenös applizierter Inhibitor der alpha und delta Untereinheit von PI3K und Duvelisib, welches die gamma und delta Untereinheit hemmt. Copanlisib zeigte in einer Studie mit 142 Patienten mit indolenten Lymphomen und 2 oder mehr Vortherapien eine Responderate von 59 % (einschließlich 12 % komplette Remissionen). Die Dauer der Response betrug 22,6 Monate. Im Unterschied zu Idelalisib sind die wesentlichen Nebenwirkungen Hyperglykämien (Grad 3-4: 40,1 %) und arterielle Hypertension (Grad 3-4: 22,5 %). Copanlisib wurde im Jahr 2017 von der FDA zur Behandlung von rezidierten und refraktären follikulären Lymphomen zugelassen, eine europäische Zulassung steht aus.

Duvelisib wurde an 129 doppelt-refraktären Patienten mit indolenten Lymphomen getestet und zeigte eine Response Rate von 46 % (komplette Remission 1 %). Die Dauer der Response betrug 9,9 Monate. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Idelalisib (Diarrhoen ab Grad 3 in 15 % der Fälle). Bislang gibt es keine Zulassung für Duvelisib, ist jedoch in den USA beantragt (Stand 07/2018) [312, 313].

Ibrutinib

Der Bruton Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib ist für die Behandlung der CLL, des rezidierten Mantelzell-Lymphoms sowie des rezidierten Morbus Waldenström in Europa zugelassen. Beim follikulären Lymphom zeigte sich bei 110 Patienten mit im Median 3 Vortherapien und rezidiertem follikulärem Lymphom eine moderate Ansprechrate (OR 20,9 %, CR 10,9 %), das progressionsfreie Überleben lag bei 4,6 Monaten, die Dauer des Ansprechens betrug allerdings 19 Monate, 63 % der Patienten lebten noch nach 2 Jahren.

Möglicherweise ist die Kombination mit Rituximab effektiver. In einer Phase-II Studie wurden zwei verschiedene Kombinationen von Rituximab mit Ibrutinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit follikulären Lymphomen getestet. Die Response-Raten betrugen 75-85 % und das 1-Jahres PFS von 77-87 % je Arm. Daten über die Kombination von Rituximab und Ibrutinib in der Rezidivsituation sind bislang nicht bekannt.

Wesentliche Nebenwirkungen von Ibrutinib sind ein erhöhtes Blutungsrisiko, Infektneigung, Induktion von Vorhofflimmern und gastrointestinale Beschwerden [309, 310, 314].

Venetoclax

Venetoclax ist ein gegen das antiapoptotische Protein BCL2 wirksames Medikament aus der Klasse der BH3-Mimetika. Es ist in Deutschland zur Behandlung der rezidierten chronischen lymphatischen Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53 Mutation zugelassen. Aufgrund der regelhaft vorkommenden t(14;18) mit subsequenter bcl-2 Überexpression ist die Rationale zum Einsatz beim follikulären Lymphom gegeben. Bei 29 Patienten mit rezidierten follikulären Lymphomen war in einer Phase-I Studie die Responderate 38 % und das mediane progressionsfreie Überleben 11 Monate. Auch hier wurden verschiedene Kombinationstherapien getestet. In einer Studie mit Venetoclax, Rituximab und Bendamustin zeigte sich kein unerwartetes Toxizitätsprofil; es wurden Ansprechraten von 75 % (35 % komplette Remissionen) und eine Dauer der Response von 11 Monaten beobachtet. In der dreiarmligen CONTRALTO Studie (randomisierte Phase-II) wurden Patienten mit rezidiertem follikulärem Lymphom entweder mit einer Standardtherapie mit Rituximab und Bendamustin, mit Rituximab und Venetoclax oder mit der Kombination aus allen drei Komponenten behandelt. Die Kombination aus Rituximab und Venetoclax zeigte eine Ansprechrate von 30 % und hatte damit keine höheren Responderaten als in der Monotherapie. Weiterhin zeigten sich im progressionsfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede im PFS zwischen Rituximab und Bendamustin oder der Dreierkombination.

Die Nebenwirkungen von Venetoclax bestehen insbesondere im Risiko einer frühen Tumorlyse sowie in der Folge von Zytopenien [315-317].

Checkpoint-Inhibitoren

Im Gegensatz zu anderen Lymphomentitäten ist ein Stellenwert für sogenannte Checkpoint-Inhibitoren beim follikulären Lymphom bisher nicht angezeigt. Analysen der Lymphomzellen und des Mikromilieus ergeben kein einheitliches Bild und auch die wenigen verfügbaren klinischen Daten ergeben nur ein vorläufiges Bild. Ein Ansprechen auf Nivolumab war bei 4/10 Patienten zu verzeichnen, wobei einige Remissionen langandauernd waren [311]. In Kombination mit Rituximab wurde Pembrolizumab bei Patienten mit follikulärem Lymphom eingesetzt, in einer früheren Analyse der Daten wurde eine Ansprechrate von 80 % beobachtet [311, 318].

11.3. Erhaltungstherapie

11.3.1. Rituximab

11.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Anti-CD20-Antikörper therapienaive Patienten sollten nach Ansprechen auf eine Rezidivtherapie (mit oder ohne Rituximab) eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊕⊕⊖ moderate	Vidal 2011 [319], Vidal 2017 [222] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab verlängert bei Patienten mit rezidiertem follikulärem Lymphom, die im Rahmen ihrer initialen Therapie keinen anti-CD20-Antikörper

bekommen haben, das progressionsfreie Überleben. Ferner gibt es Hinweise auf ein verlängertes Gesamtüberleben mit Rituximab-Erhaltung in dieser Situation.

Im Rahmen einer zweiarmligen, internationalen Phase-III-Studie, in der bei 465 Patienten mit rezidiertem follikulärem Lymphom CHOP mit R-CHOP randomisiert verglichen wurde, erfolgte bei Erreichen einer partiellen oder einer kompletten Remission eine zweite Randomisierung zwischen Beobachtung und Rituximab 375 mg/m² alle drei Monate bis zu zwei Jahren [287]. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS nach der zweiten Randomisierung zu Gunsten der Rituximab-Erhaltungstherapie (Median 51,5 gegen 14,9 Monate, HR 0,40; p<0,001). Der Vorteil war sowohl nach CHOP als auch nach R-CHOP nachweisbar. In einer weiteren Analyse dieser Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit von im Median sechs Jahren wurde das verbesserte PFS mit Rituximab bestätigt (Median 3,7 Jahre gegen 1,3 Jahre ohne Rituximab, HR 0,55; p<0,001) und es wurde ein Trend zu besserem Gesamtüberleben gezeigt [320]. Die Rituximab-Erhaltung war allerdings mit einer signifikant höheren Rate an Grad 3 und 4 Infektionen assoziiert (9,7 % vs 2,4 %; p=0,01).

In einer weiteren randomisierten Studie erhielten 151 Patienten mit erstdiagnostiziertem oder rezidiertem/refraktärem follikulärem Lymphom, die nach vier wöchentlichen Rituximab-Gaben keinen Krankheitsprogress gezeigt hatten, randomisiert entweder Rituximab nach 3, 5, 7 und 9 Monaten oder keine weitere Therapie [321]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 35 Monaten hatten Patienten im Rituximab-Erhaltungsarm ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben: 12 Monate ohne weitere Behandlung gegen 23 Monate mit Rituximab; p=0,02.

Eine systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse von 9 Studien wertete 2586 Patienten mit follikulärem Lymphom aus, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie bekommen hatten [319]. Hier zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit rezidiertem follikulärem Lymphom (HR 0,72, 95 % CI 0,57-0,91). Auch bestätigte sich die erhöhte Rate an Grad 3 oder 4 Toxizitäten, insbesondere Infektionen (RR 1,67, 95 % CI 1,40-2,00). Eine neuere Meta-Analyse individueller Patientendaten verschiedener Studien kam hinsichtlich des OS zu einem ähnlichen Ergebnis in der Gruppe der Patienten mit Rituximab-Erhaltung nach zweiter Therapielinie (HR 0,70, 95 % CI 0,54-0,91) [222]. Der Effekt war dabei unabhängig davon, ob die Patienten in der Induktionstherapie des Rezidivs Rituximab erhalten hatten oder nicht.

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Mit einem anti-CD20-Antikörper vorbehandelte Patienten, deren rezidiertes follikuläres Lymphom auf eine Therapie mit Rituximab (als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie) angesprochen hat, soll eine Erhaltungstherapie mit Rituximab angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Weniger klar ist die Rolle einer Rituximab-Erhaltung bei Patienten, die in vorherigen Therapielinien bereits einen anti-CD20-Antikörper erhalten haben, da es hierzu keine randomisierten Studien gibt. In Übertragung der Ergebnisse des Benefits einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie erscheint es ratsam, Patienten mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie zu behandeln. Nicht sinnvoll erscheint eine Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten, deren Lymphom während der Rituximab-Erhaltungstherapie nach initialer Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Behandlung rezidiert ist.

11.3.2. Obinutuzumab

11.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom sollten mit einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie behandelt werden, sofern das Lymphom im aktuellen Rezidiv auf eine Obinutuzumab-haltige Induktionstherapie angesprochen hat. <i>Cave: Zulassung von Obinutuzumab-Erhaltungstherapie im Rezidiv nur nach Therapie mit Bendamustin. Zulassung der Obinutuzumab-Erhaltungstherapie nur nach einer Bendamustin-Obinutuzumab Rezidiv-Induktionstherapie.</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Phase III-Studie erhielten Patienten mit rezidiviertem indolentem Lymphom, deren Erkrankung nicht oder nicht ausreichend auf Rituximab angesprochen hatte (kein Ansprechen oder Progress während einer Rituximab-haltigen Therapie oder Progress binnen sechs Monaten nach letzter Rituximab-Dosis als Teil einer Induktions- oder Erhaltungstherapie), Bendamustin als Monotherapie oder Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab [289]. Bei Patienten, deren Lymphom auf Bendamustin/Obinutuzumab angesprochen hatte, folgte eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (1000 mg alle zwei Monate für bis zu zwei Jahre). 321 (ca. 80 %) der eingeschlossenen Patienten hatten ein follikuläres Lymphom. In der Gesamtgruppe zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,8 Monaten ein signifikant längeres PFS in der Bendamustin/Obinutuzumab-Gruppe (HR 0,57, 95 % CI 0,44-0,73; $p < 0,001$) sowie ein signifikant verlängertes OS (HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; $p = 0,027$). Nebenwirkungen waren dabei häufiger in der Kombinationsgruppe (Grad 3-5 bei 72,5 % der Bendamustin/Obinutuzumab behandelten Patienten und 65,5 % der Bendamustin-behandelten Patienten).

11.4. Strahlentherapie

11.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Rezidiven in den Stadien I und II kann eine Involved Site Radiotherapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Indikation zu einer Strahlentherapie im Rezidiv hängt im Wesentlichen vom Rezidivstadium und vom bisherigen Krankheitsverlauf ab. Kommt es nach kurativ intendierter Behandlung eines Patienten im limitierten Stadium zu einem Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsgebiets und ohne dass sich hierdurch ein fortgeschrittenes Stadium ergibt, so kann eine erneute Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden. War hierbei die initiale Therapie eine alleinige Lokalthherapie, so sollte eine Kombination aus lokaler Bestrahlung in Kombination mit Rituximab in Analogie zur Primärsituation erfolgen

(off-label Behandlung). Die Bedeutung des rezidivfreien Intervalls für die Beurteilung einer kurativen Therapieindikation ist aus der Literatur nicht abzuleiten.

Bei lokalisierten Rezidiven in fortgeschrittenen Stadien kann eine lokale Strahlentherapie mit 2x2 Gy eine weitere systemische Behandlung hinauszögern [187, 253, 322-325].

11.5. Autologe Transplantation

Das Ziel der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach erfolgter Rezidivtherapie ist die Verbesserung der Remissionstiefe und damit der Krankheitskontrolle und ultimativ die Verlängerung des Gesamtüberlebens.

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation sollte ausgewählten Patienten mit frühem Progress der Erkrankung (innerhalb von zwei Jahren nach Immunchemotherapie) als Therapieoption angeboten werden.
	Starker Konsens

11.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation kann ausgewählten Patienten mit rezidivierter Erkrankung als Therapieoption angeboten werden, wenn sich das Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach der Vortherapie entwickelt.
	Starker Konsens

Hintergrund

Zum Stellenwert der konsolidierenden ASZT beim rezidivierten folliculären Lymphom gibt es nur eine einzige randomisierte Studie [326]. Diese Studie wurde in der prä-Rituximab-Ära durchgeführt. Trotz der kleinen Fallzahl zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (55 % bzw. 58 % versus 26 % nach 2 Jahren) und des Gesamtüberlebens (77 % bzw. 71 % versus 46 % nach 4 Jahren) in den beiden ASZT-Armen (d.h. mit bzw. ohne in-vitro Purging), verglichen mit einer konventionellen Therapie.

Seit der Einführung anti-CD20-Antikörper-basierter Kombinationstherapien wurde der Stellenwert der ASZT im Rezidiv bislang ausschließlich retrospektiv untersucht [290, 327-331]. Die Aussagekraft dieser Analysen ist begrenzt, insbesondere weil ein relevanter „selection bias“ nicht ausgeschlossen werden kann. Somit wird der Stellenwert der ASZT im Rezidiv weiterhin kontrovers diskutiert.

Zusammenfassend und gestützt von einer Konsensusempfehlung der European Society for Blood and Marrow Transplantation [332] können folgende Aussagen getroffen werden:

- Je besser das Ansprechen auf die Rezidivtherapie, umso besser die Therapieergebnisse nach ASZT.
- Patienten mit Chemotherapie-resistenter Erkrankung profitieren nicht von einer ASZT.
- Es werden bessere Therapieergebnisse erzielt, wenn die ASZT im ersten Progress/Rezidiv durchgeführt wird, statt in späteren Rezidiven.
- Verglichen mit Patienten mit längerer Remissionsdauer nach Erstlinientherapie, profitieren besonders Patienten mit einem frühen Rezidiv oder Progress von einer ASZT.
- Als Richtwert kann ein Progress innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach einer Erstlinientherapie mit R-CHOP verwendet werden [290, 330, 333].

- Mit aktuellen Therapieprotokollen beträgt die therapieassoziierte Mortalität (d.h. innerhalb der ersten 100 Tage nach ASZT) weniger als 1 % [334].
- Langzeitbeobachtungen zeigen, dass es 10 Jahre nach ASZT nur noch sehr selten zu Rezidivereignissen kommt [335-338].

Patientenselektion

Nur ein Teil der Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung qualifiziert sich für dosisintensivierte Therapien. Es gibt keine strikten Entscheidungskriterien und die Indikation zur ASZT wird unter Berücksichtigung des Alters, des Allgemeinzustandes, der Begleiterkrankungen, der Organfunktionen und des Therapiewunsches des Patienten individuell gestellt.

Stammzellpräparat

Heutzutage werden überwiegend periphere Blutstammzellprodukte verwendet. Prinzipiell besteht bei autologen Stammzellpräparaten das Risiko einer Lymphomzellkontamination. Die Wirksamkeit von in-vitro oder in-vivo Purgungsverfahren konnte bislang nicht belegt werden [326, 334].

Hochdosisregime

Obwohl es keine in prospektiven Studien randomisiert geprüften Hochdosisregimes zur ASZT beim follikulären Lymphom gibt, werden in den meisten Kliniken das BEAM-Protokoll (BCNU/Carmustin, Etoposid, Ara-C/Cytarabin, Melphalan) oder die fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (12 Gy) in Kombination mit Cyclophosphamid eingesetzt [326, 332, 334, 339, 340]. In einer großen Registerstudie der EBMT konnte bislang kein Vorteil für die Hinzunahme von anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan) zum BEAM-Protokoll festgestellt werden [341].

11.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit chemosensitivem Rezidiv kann nach konsolidierender autologer Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie mit 4 Gaben Rituximab gegeben werden. <i>Cave: Off-label use Rituximab</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate Nicht berichtet ⊕⊕⊖⊖ low	Pettengell 2013 [319] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Studie aus der Prä-Rituximab-Ära mit 280 Patienten mit chemosensitivem Rezidiv eines follikulären Lymphoms führte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (375 mg/m² im Abstand von 2 Monaten, insgesamt 4 Gaben) nach BEAM-basierter ASZT zu einer Halbierung des Rezidivrisikos in den ersten 2 Jahren, ohne erhöhte Rezidivrate in den Folgejahren. 10 Jahre nach ASZT betrug das Rezidivrisiko 38 % mit Erhaltungstherapie (95 % CI 30-46 %) gegenüber 60 % ohne Erhaltungstherapie (95 % CI 51-67 %; p=0,001) [338]. Weitere Studien zur Erhaltungstherapie nach ASZT existieren bislang nicht.

11.6. Allogene Transplantation

11.6.1. Grundlegendes zur allogenen Transplantation beim follikulären Lymphom

Die Wirksamkeit der allogenen Transplantation beim follikulären Lymphom basiert auf einem wirksamen Graft-versus-Lymphom-Effekt, der durch die Anti-Host-Aktivitäten der Spender-T-Zellen (Graft-versus-Lymphom-Effekt, GvL) vermittelt wird. Die Wirksamkeit des GvL-Prinzips zeigt sich durch:

- Verringerung der Rezidivrate über die Zeit bzw. Ausbleiben später Rezidive nach alloSZT, auch bei Verwendung Intensitäts-reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC). In nahezu allen retrospektiven Serien zur RIC alloSZT beim follikulären Lymphom mit längerer Nachbeobachtungszeit liegt das 5-Jahres-Rezidivrisiko unter 20 % [342-344] mit dem Hauptanteil an Rezidivereignissen innerhalb des ersten Jahres nach alloSZT und nur sehr wenigen jenseits der 3-Jahreslandmarke [342, 344-348]. In repräsentativen prospektiven Studien mit kürzerer Nachbeobachtung wird das 3-Jahresrezidivrisiko ebenfalls konstant unter 20 % angegeben [349-352]. Eine große Registeranalyse zur Wirksamkeit der alloSZT bei FL-Rezidiv nach autologer SZT konnte zeigen, dass die Remissionsdauern nach alloSZT die nach der vorausgegangenen autoSZT im Mittel um ein Vielfaches übersteigen [345]. Das follikuläre Lymphom dürfte damit die Lymphomentität mit der höchsten GvL-Sensitivität sein [343].
- Die chronische Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) als Ausdruck einer effektiven Anti-Rezipienten-Immunantwort ist mit einem verminderten Rezidivrisiko assoziiert [342, 343, 347, 353]. Demgegenüber sind die Rezidivraten bei Verwendung T-Zell-depletierter (immunologisch inerte) Transplantate erhöht [353, 354].
- Die Gabe von Donorlymphozyten (DLI) nach alloSZT ist beim follikulären Lymphom hoch wirksam [354, 355].

Das geringe Rezidivrisiko, das nur sehr seltene Vorkommen von Spätrezidiven und die fehlende Nachweisbarkeit von minimaler Resterkrankung nach alloSZT von Patienten mit follikulärem Lymphom sprechen dafür, dass es bei einem größeren Teil dieser Patienten tatsächlich zu einer kompletten Eradikation des follikulären Lymphoms gekommen sein könnte und somit kurative Effekte erzielt wurden.

Im Vergleich zu älteren Studien zur myeloablativen alloSZT hat sich die Verträglichkeit der alloSZT im Allgemeinen und beim follikulären Lymphom im Besonderen durch Verwendung von Konditionierungsstrategien mit RIC alloSZT deutlich verbessert. Auch bei Verwendung von modernen Transplantationsstrategien unter Verwendung von RIC ist jedoch von einer nicht rezidivbedingten kumulativen Mortalität (non-relapse mortality, NRM) zwischen 15 % und 35 % nach 2 Jahren nach Transplantation auszugehen [343-345, 347, 351, 353, 354]. Haupttodesursache ist die akute bzw. chronische GvHD.

Darüber hinaus führt die chronische GvHD im Kontext anderer Faktoren bei etwa einem Viertel der überlebenden transplantierten Patienten zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität [356].

11.6.2. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim follikulären Lymphom

11.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine allogene Stammzelltransplantation sollte insbesondere bei jüngeren Patienten im guten Allgemeinzustand bei Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und / oder Chemotherapie-refraktärem Krankheitsverlauf eines follikulären Lymphoms in Betracht gezogen werden.
GRADE	Robinson 2013 [342], Robinson 2016 [345], Laport 2016 [350]

⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕ very low	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ low	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Generell ist die alloSZT immer dann eine Therapieoption, wenn sie potenziell mit einer besseren Prognose assoziiert ist als alternative Behandlungsmaßnahmen, d.h. wenn die Reduktion des krankheitsspezifischen Risikos durch die Transplantation das mit ihr verbundene behandlungsbedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zumindest aufwiegt [357]. Dies bedeutet, dass die Indikationsstellung zur alloSZT außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch transplantationspezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten sowie die Spenderkompatibilität determiniert wird.

Krankheitsspezifische Kriterien

Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos beim follikulären Lymphom

In Abwesenheit validierter und standardisierter biologischer prognostischer Marker ist beim follikulären Lymphom die wesentliche prognostische Determinante das klinische Ansprechen bzw. die Remissionsdauer unter einer Standard-Erstlinientherapie (Chemoimmuntherapie mit anti-CD20-Antikörper-Erhaltung). Liegt diese unter 24 Monaten oder liegt eine primäre Refraktärität vor, ist von einer ungünstigen Prognose auszugehen (progression of disease within 24 months; POD24) [228, 348, 358]. Dies impliziert, dass der alloSZT kein Stellenwert in der Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms zukommt. In der Zweitlinientherapie wird bei chemosensitiven Hochrisikopatienten (POD24) zunächst der autoSZT der Vorzug zu geben sein. Somit bliebe die alloSZT einerseits Patienten vorbehalten, die sich in der Rezidivsituation als Chemoimmuntherapie-refraktär erweisen und somit von einer autoSZT nicht längerfristig profitieren dürften [339, 348, 359], oder POD24-Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist [348]. Andererseits stellt die alloSZT eine Option dar für Patienten, bei denen es zum Rezidiv nach einer autoSZT gekommen ist, insbesondere, wenn die Remissionsdauer nach autoSZT nur kurz war (<12 Monate) [332, 336, 359]. Schließlich ist die alloSZT zu erwägen bei solchen Patienten, bei denen es mit oder ohne vorausgegangene autoSZT nach multiplen Therapielinien zu einer zunehmenden Erschöpfung der hämatopoetischen Reserve gekommen ist, sodass chemotherapeutische Verfahren nicht mehr anwendbar sind oder der Übergang in ein therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom droht.

Patientenspezifische Kriterien

Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

Remissionsstatus bei Transplantation, Alter und Allgemeinzustand beeinflussen die Transplantations-assoziierte Mortalität der alloSZT beim follikulären Lymphom signifikant [344, 345, 347, 351]. Allerdings werden auch beim refraktären follikulären Lymphom 5-Jahres-Überlebensraten von 40 % oder mehr beobachtet [344, 347], sodass eine refraktäre Erkrankungssituation keine strikte Kontraindikation gegen eine alloSZT darstellt [359]. Ebenfalls bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen sind Begleiterkrankungen des Patienten [360] sowie die Spenderkompatibilität [361, 362], auch wenn hierfür keine follikuläre Lymphom-spezifischen Daten aus jüngerer Zeit vorliegen.

11.6.3. Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim follikulären Lymphom

11.20.	Konsensbasierte Empfehlung
--------	----------------------------

EK	Bei Patienten mit chemosensitivem follikulärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung angewendet werden.
	Starker Konsens

11.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemorefraktärem follikulärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung unter Einbeziehung einer Ganzkörperbestrahlung angewendet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Konditionierungsintensität (myeloablativ vs reduzierte Intensität)

Obwohl das follikuläre Lymphom eine hochdosissensitive Erkrankung ist, ist die Verwendung myeloablativer Konditionierungsregimes (MAC) aufgrund von Patientenalter, Komorbidität und ggf. einer vorausgegangenen autoSZT oft problematisch. Auf der anderen Seite ist beim follikulären Lymphom ein wirksamer GvL-Effekt zu erwarten, der die Bedeutung der Konditionierungsintensität relativieren sollte. Durch die bisher größte internationale Registerstudie konnte diese Hypothese unlängst bestätigt werden, indem gezeigt wurde, dass RIC im Vergleich zu MAC mit signifikant geringerer NRM assoziiert war, welche sich in einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil übersetzte [344]. Im Gegensatz zu einer älteren Studie [346] wurde kein signifikanter Nachteil von RIC hinsichtlich der Rezidivinzidenz gesehen [344]. Dementsprechend sind alle jüngeren prospektiven Studien zur alloSZT beim follikulären Lymphom mit reduzierter Konditionierung durchgeführt worden [349-351, 363], sodass RIC zumindest bei sensibler Erkrankung als Standard angesehen werden kann [348].

Konditionierungsregime

Studien zum Vergleich verschiedener RIC-Strategien beim follikulären Lymphom existieren bisher kaum. Als in Phase-II-Studien und Kohortenanalysen geeignet haben sich Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung (TBI) erwiesen und sollten daher bevorzugt werden. In einer retrospektiven Registeranalyse zum Vergleich von Fludarabin + Busulfan versus Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich sämtlicher untersuchter patientenrelevanter Endpunkte gezeigt werden [349]. Präliminäre Daten deuten auf eine mögliche Überlegenheit TBI-basierter Konditionierung hin, weshalb Autoren die Verwendung von TBI-Regimes zumindest bei refraktärer Krankheitssituation vorschlagen [347].

Spenderauswahl

11.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Spender sollten HLA-idente Familienspender bevorzugt werden und, im Falle von deren Nichtverfügbarkeit, HLA-idente (10/10) unverwandte Spender.
	Starker Konsens

Hintergrund

Während sich in älteren Analysen signifikante Nachteile hinsichtlich NRM und Gesamtüberleben zuungunsten gematchter unverwandter Spender im Vergleich zu HLA-identen Familienspender ergaben [364], ließ sich dieser negative Effekt in aktuellen Analysen nicht mehr nachweisen [344, 345]. Der wesentliche Grund hierfür dürfte in der Optimierung der HLA-Typisierungsmethodik und somit der Spenderauswahl liegen. Dennoch stellen HLA-idente Familienspender auch beim follikulären Lymphom weiterhin die erste Präferenz dar [365], gefolgt von HLA-identen (10/10) unverwandten Spendern [362]. Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch bei Patienten mit malignem Lymphom haploidente Spender bei Verwendung einer selektiven in-vivo T-Zell-Depletion mit Post-Transplantations-Cyclophosphamid der HLA-identen Familien- bzw. Fremdspendertransplantation vergleichbare Ergebnisse liefern [366-368]. Dennoch erscheint die bisher verfügbare Evidenz nicht ausreichend, um die Haplo-Transplantation als äquivalente Alternative zur HLA-identen Fremdspendertransplantation anzusehen. Demgegenüber ist eine Gewichtung von Haplo-Transplantation und HLA-kompatibler (9/10) Fremdspendertransplantation anhand der aktuellen Datenlage nicht möglich, sodass bei Nichtverfügbarkeit beim follikulären Lymphom beide Optionen in Frage kommen, sofern das Erkrankungsrisiko dies rechtfertigt.

Referenzen

- [187] Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58.
- [217] Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016;34:495-500.
- [222] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;76:216-225.
- [228] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522.
- [253] König L, Hörner-Rieber J, Bernhardt D, Hommertgen A, Rieken S, Debus J, et al. Response rates and recurrence patterns after low-dose radiotherapy with 4 Gy in patients with low-grade lymphomas. *Strahlenther Onkol* 2018;194:454-461.
- [271] Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2575-2582.
- [281] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.
- [287] van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.
- [288] Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (B021000). *Blood* 2013;122:1137-1143.
- [289] Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.
- [290] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179.
- [291] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389.
- [292] Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y, Ueno H, Hagihara M, Watanabe K, et al. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin

lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *Int J Hematol* 2015;101:554-562.

[293] Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1640-1646.

[294] Morschhauser F, Mounier N, Sebban C, Brice P, Solal-Celigny P, Tilly H, et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumorburden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Cancer* 2010;116:4299-4308.

[295] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071.

[296] Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of retreatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-3143.

[297] Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Dolores Caballero M, Gadeberg O, et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 2015;33:3467-3474.

[298] Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, et al. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci* 2011;102:1698-1705.

[299] Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.

[300] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.

[301] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.

[302] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.

[303] Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, Ardeshtna KM, Kassam S, Sadullah S, et al. Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2018;181:555-559.

[304] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.

[305] Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.

[306] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.

[307] Leonard JP, Trněný M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.

[308] Andorsky DJ, Yacoub A, Melear JM, Coleman M, Kolibaba KS, Brooks HD, et al. Phase IIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with double-refractory or early relapsed follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 2017;35:suppl:7502.

[309] Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, Ansell SM, Kuruvilla JG, Reeder CB, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 2018;131:182-190.

- [310] Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, Trotman J, Hess G, Hou JZ, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J Clin Oncol* 2018;36:2405-2412.
- [311] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase IIb study. *J Clin Oncol* 2016;34:2698-2704.
- [312] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:2169-2178.
- [313] Zinzani P, Wagner-Johnston N, Miller C, Ardeschna K, Tertreault S, Assouline S, et al. DYNAMO: a phase 2 study demonstrating the clinical activity of duvelisib in patients with double-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology* 2017;35:69-70.
- [314] Fowler N, Nastoupil L, de Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen RW, et al. Ibrutinib combined with rituximab in treatment-naïve patients with follicular lymphoma: arm 1 + arm 2 results from a multicenter, open-label phase 2 study. *Blood* 2016;128:1804.
- [315] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:826-833.
- [316] Swinnen LJ, Flowers CR, Wang D, Reid E, Fowler N, Cordero J, et al. Venetoclax (VEN), bendamustine (B) and rituximab (R) in patients (PTS) with relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): final results of a phase I study. *Hematological Oncology* 2017;35:90.
- [317] Zinzani PL, Topp MS, Yuen SLS, Rusconi C, Fleury I, Pro B, et al. Phase 2 study of venetoclax plus rituximab or randomized ven plus bendamustine + rituximab (BR) versus BR in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: interim data. *Blood* 2016;128:617.
- [318] Nastoupil LJ, Westin J, Fowler NH, Fanale M, Samaniego F, Oki Y, et al. High response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: interim results of an open-label, phase II study. *Hematological Oncology* 2017;35:120-121.
- [319] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
- [320] van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.
- [321] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.
- [322] Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15:262-268.
- [323] Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31.
- [324] Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Aleman BMP, Dewit LGH, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-2480.
- [325] Schmidberger J, Hey-Koch S. Strahlentherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen. *Der Onkologe* 2015;21:913-924.
- [326] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927.
- [327] Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.
- [328] le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naïve and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135.
- [329] Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671.
- [330] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.

- [331] Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández MT, et al. Progression-free survival at 2 years post-autologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med* 2017;6:2766-2774.
- [332] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-1021.
- [333] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [334] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1624-1630.
- [335] Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559.
- [336] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süßmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:722-728.
- [337] Metzner B, Pott C, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:1609-1615.
- [338] Pettengell R, Uddin R, Boumendil A, Robinson SP, Smith G, Hawkins T, et al. Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT Lymphoma Working Party LYM1 trial. *Hematological Oncology* 2017;35:32-33.
- [339] Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous hematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007;21:2324-2331.
- [340] El-Najjar I, Boumendil A, Luan JJ, Bouabdallah R, Thomson K, Mohty M, et al. The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem-cell transplantation in the modern era: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Ann Oncol* 2014;25:2224-2229.
- [341] Bento L, Boumendil A, Finel H, Le Gouill S, Amorim S, Monjanel H, et al. Radioimmunotherapy-augmented BEAM chemotherapy vs BEAM alone as the high-dose regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed follicular lymphoma (FL): a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party Bone Marrow Transplant 2017;52:1120-1125.
- [342] Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT Bone Marrow Transplant 2013;48:1409-1414.
- [343] Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J, et al. The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1746-1753.
- [344] Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124:1733-1742.
- [345] Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Ann Oncol* 2016;27:1088-1094.
- [346] Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:236-245.
- [347] Heinzlmann F, Bethge W, Beelen DW, Engelhard M, Kröger N, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:654-662.
- [348] Hamadani M, Horowitz MM. Allogeneic transplantation for follicular lymphoma: does one size fit all? *J Oncol Pract* 2017;13:798-806.
- [349] Epperla N, Ahn KW, Armand P, Jaglowski S, Ahmed S, Kenkre VP, et al. Fludarabine and busulfan versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as reduced-intensity conditioning for allogeneic transplantation in follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:78-85.

- [350] Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and high-dose rituximab for allogeneic hematopoietic cell transplantation for follicular lymphoma: a phase two multicenter trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1440-1448.
- [351] Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007;21:2316-2323.
- [352] Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorror ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:211-217.
- [353] Delgado J, Canals C, Attal M, Thomson K, Campos A, Martino R, et al. The role of in vivo T-cell depletion on reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with follicular lymphoma. *Leukemia* 2011;25:551-555.
- [354] Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:3695-3700.
- [355] Mandigers CM, Raemaekers JMM, Schattenberg AVMB, Roovers EA, Bogman MJJT, van der Maazen RWM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with T-cell-depleted marrow grafts for patients with poor-risk relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Haematol* 1998;100:198-206.
- [356] Pidala J, Anasetti C, Jim J. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;114:7-19.
- [357] Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:579-590.
- [358] Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:358-364.
- [359] Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1037-1056.
- [361] McClune BL, Ahn KW, Wang HL, Antin JH, Artz AS, Cahn JY, et al. Allotransplantation for patients age ≥40 years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:960-968.
- [362] Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P, Beelen D, et al. Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. Available from: <http://www.dag-kbt.de>.
- [363] Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1051-1057.
- [364] Burchert A, Müller MC, Kostrewa P, Erben P, Bostel T, Liebler S, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1429-1435.
- [365] Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, Confer DL, Devine SM, Horowitz MM, et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:4-7.
- [366] Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjane A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016;127:938-947.
- [367] Dietrich S, Finel H, Martinez C, Tischer J, Blaise D, Chevallier P, et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 2016;30:2086-2089.
- [368] Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3141-3149.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023 [3].

B-Cell Lymphomas. Version 2.2024.

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 der Darstellung von Behandlungsmethoden differenziert nach Therapielinie (Zweit-, Dritt- und weitere Folgelinie) und der Aktualität 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:

- PubMed, Recherchedatum: k.A.

LoE/GoR

Tabelle 1: NCCN Categories of Evidence and Consensus

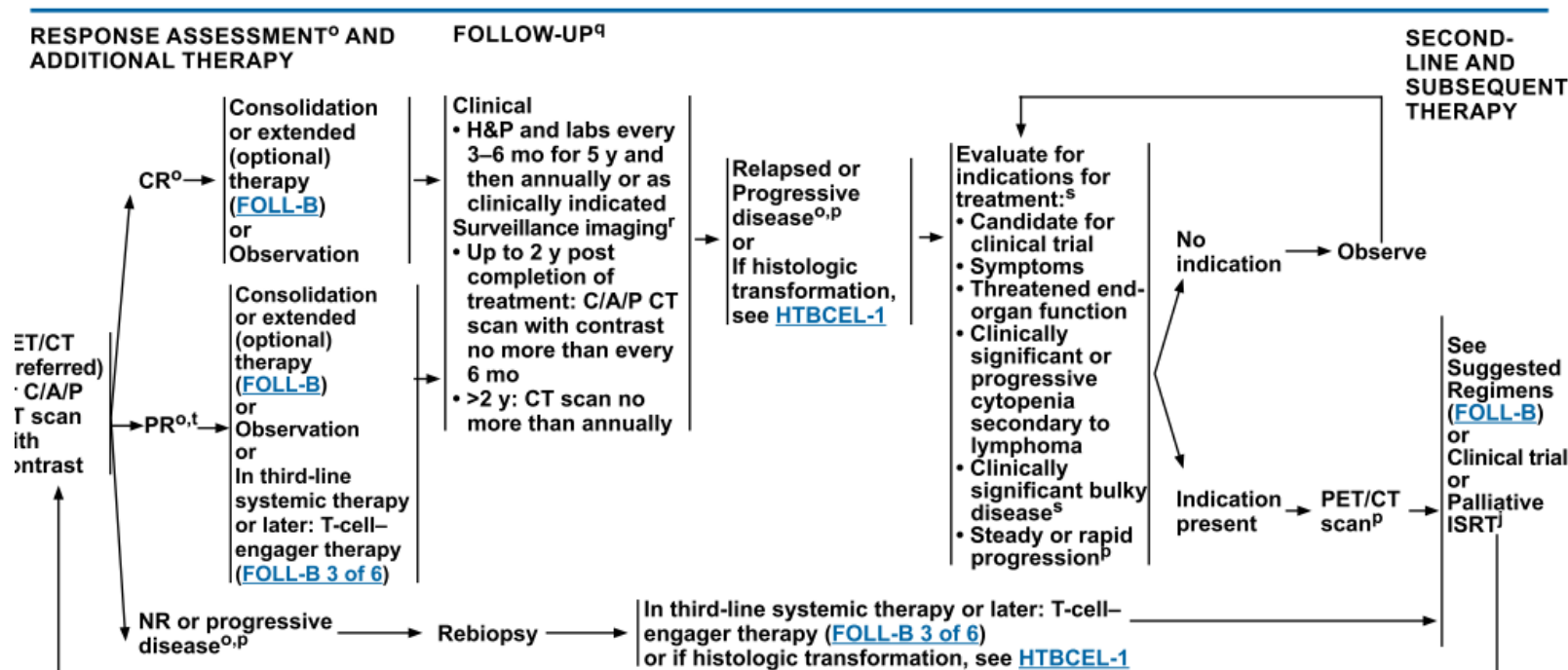
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

¹ Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wurde überarbeitet (last updated: October 10th, 2023).

Empfehlungen für das FL:



^j Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^o See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C). PET/CT scan should be interpreted via the PET 5-PS.

^p Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed biopsy at the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See HTBCEL-1.

^q Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see Discussion for consensus imaging recommendations.

^r Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET/CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET/CT scans for surveillance.

^s GELF criteria (FOLL-A).

^t A PET-positive PR is associated with a shortened progression-free survival (PFS) (Discussion); however, additional treatment at this juncture has not been shown to change outcome.

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.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^b

SECOND-LINE THERAPY^h

Preferred regimens (in alphabetical order)

- Bendamustine^{i,j} + obinutuzumab^k or rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine)
- CHOP + obinutuzumab^k or rituximab
- CVP + obinutuzumab^k or rituximab
- Lenalidomide + rituximab

Other recommended regimens (in alphabetical order)

- Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 mAb therapy)
- Lenalidomide + obinutuzumab
- Obinutuzumab
- Rituximab

SECOND-LINE THERAPY FOR OLDER OR INFIRM

(if none of the therapies are expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

Preferred regimens

- Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)
- Tazemetostat^l (irrespective of *EZH2* mutation status)

Other recommended regimen

- Cyclophosphamide ± rituximab

SECOND-LINE EXTENDED THERAPY (optional)

Preferred regimens

- Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 weeks for 2 years (category 1)
- Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)

SECOND-LINE CONSOLIDATION THERAPY (optional)

- High-dose therapy with autologous stem cell rescue (HDT/ASCR)

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

Footnotes on [FOLL-B 4 of 6](#)
[See Third-Line and Subsequent Therapy on FOLL-B 3 of 6](#)

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 2.2024, 04/30/24 © 2024 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.

**FOLL-B
2 OF 6**

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^b

THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY

Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens ([FOLL-B 2 of 6](#)) that were not previously given.

Preferred regimens (in alphabetical order)

- T-cell engager therapy
 - Bispecific antibody therapy^l
 - ◊ Epcoritamab-bysp
 - ◊ Mosunetuzumab-axgb
 - Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy^m
 - ◊ Axicabtagene ciloleucel (CD19-directed)
 - ◊ Lisocabtagene maraleucel (CD19-directed)
 - ◊ Tisagenlecleucel (CD19-directed)

Other recommended regimens

- *EZH2* inhibitor
 - Tazemetostat^l (irrespective of *EZH2* mutation status)
- BTK inhibitor (BTKi)
 - Zanubrutinib^l + obinutuzumab

THIRD-LINE CONSOLIDATION THERAPY

Useful in Certain Circumstances

- Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in selected casesⁿ

Footnotes on [FOLL-B 4 of 6](#)

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

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 2.2024, 04/30/24 © 2024 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.

FOLL-B
3 OF 6

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS REFERENCES

Second-line and Subsequent Therapy

Bendamustine + obinutuzumab

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

Lenalidomide ± rituximab

Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.

Leonard JP, Tmeny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.

Lenalidomide + obinutuzumab

Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e429-e437.

Rituximab

McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.

Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.

Tazemetostat

Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1433-1442.

Second-line Consolidation or Extended Dosing

Rituximab maintenance

van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.

Obinutuzumab maintenance for rituximab refractory disease

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

Third-line and Subsequent Therapy

Zanubrutinib + obinutuzumab

Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: A phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2023;41:5107-5117.

T-Cell-Engager Therapy

CAR T-Cell Therapy

Axicabtagene ciloleucel

Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:91-103.

Neelapu SS, Chavez J, Sehgal AR, et al. 3-year follow-up analysis of ZUMA-5: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood* 2022;140:10380-10383.

Lisocabtagene maraleucel

Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, et al. TRANSCEND FL: Phase 2 study results of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) [abstract]. *Hematological Oncology* 2023;41:877-880.

Tisagenlecleucel

Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28:325-332.

Bispecific Antibody Therapy

Epcoritamab-bysp

Linton K, Jurczak W, Lugtenburg P, et al. Epcoritamab SC monotherapy leads to deep and durable responses in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: First data disclosure from the Epcore NHL-1 follicular lymphoma dose-expansion cohort [abstract]. *Blood* 2023;142: Abstract 1655.

Mosunetuzumab-axgb

Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab monotherapy demonstrates durable efficacy with a manageable safety profile in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who received ≥2 prior therapies: Updated results from a pivotal phase II study [abstract]. *Blood* 2022;140:1467-1470.

Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23:1055-1065.

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.

**FOLL-B
6 OF 6**

Version 2.2024, 04/30/24 © 2024 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.

NICE, 2016 [4].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of NHL.

MethodikGrundlage 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- Last update: 10.2021

LoE/GoR

- Schlagen sich in den Formulierungen wider

ReommendationsTreating advanced-stage relapsed or refractory follicular lymphoma

Note: The recommendations in this section are from NICE's technology appraisal guidance on rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma [5].

- 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).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2024) am 11.07.2024

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	(diffuse NEXT large NEXT b-cell 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 #6, #9-#14}
16	#15 with Cochrane Library publication date from Jul 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 11.07.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[mh]
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 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] OR 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 (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	((#13) AND ("2019/07/01"[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] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 11.07.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Lymphoma, B-Cell"[mh] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[mh]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]

#	Suchfrage
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[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] OR 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 ("2019/07/01"[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] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.07.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- 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. **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, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
 2. **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, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLm_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
 3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell lymphomas; version 02.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 11.07.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
 4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. Last update: 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 11.07.2024]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
 5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma [online]. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 09.08.2024]. (NICE technology appraisal guidance; Band TA137). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta137/resources/rituximab-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-stage-iii-or-iv-follicular-nonhodgkins-lymphoma-pdf-82598198849989>.
-
- [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.2016.01.021>

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.: 2024-B-186

Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Sachverständige	
Datum	22. September 2024

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Das follikuläre Lymphom [FL] ist das häufigste indolente Lymphom. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Auch im Rezidiv nach zwei oder mehr systemischen Therapien besteht eine Behandlungsindikation erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Die Wahl des Therapieschemas erfolgt nach ärztlicher Maßgabe in Abhängigkeit von den vorhergehenden Therapien, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und Komorbiditäten. Zu den Optionen beim behandlungspflichtigen FL nach mindestens zwei Vorthérapien gehören: - Anti-CD20 AK + Chemotherapie - Rituximab + Lenalidomid - Mosunetuzumab - Tisagenlecleucel - Zanubrutinib + Obinutuzumab - Axicabtagen Ciloleucel (nach mindestens 3 Vorthérapien) - Allogene Stammzelltransplantation - (Idelalisib, nach mindestens 3 Vorthérapien).

Fragestellung

Der Therapiestandard hat sich nach unserer letzten Stellungnahme zu dieser Indikation nicht grundlegend geändert. Zwischenzeitlich hat auch das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Zanubrutinib stattgefunden.

Stand des Wissens

Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden unterschieden:

- klassisches follikuläres Lymphom (cFL), ca. 85%,
- follikuläres großzelliges Lymphom (FLBL) und
- follikuläres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL).

Die Graduierung (FL Grad 1 - 3a, 3b) wird nicht mehr empfohlen. Das follikuläre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Erkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Bei etwa 90% der Patientinnen und Patienten (Pat.) ist eine balancierte Translokation zwischen dem Immunoglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem bcl-2 Gen auf Chromosom 18 nachweisbar. Die t(14;18)(q32;q21) führt zur Überexpression des intakten BCL-2 Proteins und konsekutiv zur Hemmung der Apoptose. Follikuläre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% pro Jahr. Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie [2-4].

Die zugrunde liegende Evidenz und die Umsetzung in die Therapieempfehlungen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie ein möglicher Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bei einem Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach Therapieende kann erneut ein präferentiell alternatives Chemotherapie-Regime erwogen werden. Tritt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Rituximab-Gabe auf, führte die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab- Erhaltungstherapie, gegenüber Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,47; Median 15,4 Monate) und zur Verlängerung der Überlebenszeit

(HR 0,62; Median nicht erreicht) [5]. Allerdings induziert Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion, die die Wirkung von nachfolgenden Therapiekonzepten, die T-Zellfitness voraussetzen, beeinträchtigen kann (CD3-CD20 bi-spezifische Antikörper, CAR-T Zelltherapien siehe unten).

- Wenn Lenalidomid nicht im ersten Rezidiv eingesetzt wurde, ist es eine Option in einer späteren Therapielinie. Bei Pat. mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 20 Monate). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren führte Lenalidomid/Rituximab nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. In beiden Studienarmen lag die Überlebensrate bei 89% [6]
- Bei FL-Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab zugelassen, der in einer einarmigen Phase II Studie ein Gesamtansprechen von 80% und eine Rate kompletter Remissionen von 60% erreichte [7]. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in dieser Studie 17,9 Monate.
- In derselben Indikation ist das CAR-T Zellprodukt Tisagenlecleucel zugelassen worden. Es erzielte eine CR Rate von 69% bei einem Gesamtansprechen von 86%, das mediane PFS betrug zum Zeitpunkt der Publikation 29,5 Monate [8], in einer aktuellen Auswertung 37 Monate.
- Ab der dritten Therapielinie ist auf Basis einer randomisierten Phase II Studie die Kombination aus Zanubrutinib und Obinutuzumab zugelassen. Zanubrutinib / Obinutuzumab führte gegenüber der Obinutuzumab Monotherapie zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war statistisch nicht signifikant. Parameter der Lebensqualität wurden nicht verbessert [10]
- Das CAR-T Zellprodukt Axicabtagen Ciloleucel ist zugelassen zur Behandlung von Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem, follikulärem Lymphom (r/r FL) nach Vortherapie mit drei oder mehr systemischen Therapien. Axicabtagen Ciloleucel führte in ZUMA-5 zu Remissionsraten >90%. Die Überlebensrate nach 3 Jahren lag >70% [9]
- Eine allogene Transplantation spielt beim rezidivierten follikulären Lymphom nur eine nachgeordnete Rolle, ist aber eine Option, z. B. bei jungen Pat. mit frühem Rezidiv [11].
- Bei Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der Phosphoinositid3-kinase (PI3K) - Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils wird Idelalisib im Algorithmus erst in einer späten Therapielinie empfohlen [12].

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?

Ja, es gibt beim rezidivierten/refraktären FL zahlreiche Therapieoptionen, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, März 2023. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*:298-308, 2021
5. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1081-1093, 2016. DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3)
6. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
7. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 23:1055-1065, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)
8. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 38:325-332, 2022. DOI: [10.1038/s41591-021-01622-0](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0)
9. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:91-103, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
10. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR et al.: ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 41: 5107-5117, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00775](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00775)
11. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 124:1733-1742, 2018. DOI: [10.1002/cncr.31264](https://doi.org/10.1002/cncr.31264)
12. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 370:1008-1018, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1314583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314583)

