

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:
Mantelzell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 4. Juni 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	28
4.	Verfahrensablauf	28
5.	Beschluss	30
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	39
B.	Bewertungsverfahren.....	40
1.	Bewertungsgrundlagen	40
2.	Bewertungsentscheidung	40
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
2.2	Nutzenbewertung	40
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	41
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	42
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	47
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	48
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	48
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	50
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	50
5.2	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	90

5.3	Stellungnahme der BeOne Medicines Germany GmbH	93
5.4	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	98
5.5	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	103
5.6	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	109
5.7	Stellungnahme der DGHO und GLA	113
D.	Anlagen	133
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	133
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	146

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 21. November 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 12. Dezember 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 Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 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 Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Juni 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Rituximab,
- Lenalidomid ± Rituximab,
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin),
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab),
- Ibrutinib,
- Brexucabtagen autoleucel,
- Venetoclax und
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation

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. Neben Lisocabtagen maraleucel sind für die Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms nach vorheriger Behandlung mit einem BTK-Inhibitor die folgenden Wirkstoffe zugelassen: Brexucabtagen autoleucel, Ibrutinib, Lenalidomid, Temsirolimus und Pirtobrutinib. Über eine Zulassung zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen verfügen Bendamustin, Bleomycin, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Prednison, Prednisolon, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin.
- zu 2. Als nicht medikamentöse Therapieoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet die allogene Stammzelltransplantation, die autologe Stammzelltransplantation sowie die Strahlentherapie in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:
- Pirtobrutinib (Beschluss vom 7. August 2025)
 - Brexucabtagen autoleucel (Beschluss vom 5. August 2021)
 - Ibrutinib (Beschluss vom 21. Juli 2016)
 - Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use):

- Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)
 - Rituximab beim Mantelzell-Lymphom
- 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 Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und

die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegen keine schriftlichen Äußerungen 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.

Die Evidenz zum Therapiestandard bei der Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms nach mindestens zwei Vorthapien einschließlich eines BTK-Inhibitors ist äußerst limitiert. In den vorliegenden Leitlinien werden verschiedene Therapieoptionen genannt, wobei auf eine individualisierte Therapieentscheidung unter anderem in Abhängigkeit des Ansprechens und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien sowie des Allgemeinzustandes hingewiesen wird. Eine Behandlungsoption, welche als Therapiestandard für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft in Betracht kommt, lässt sich nicht ableiten.^{2,3,4}

Explizit im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Wirkstoffe Brexucabtagen autoleucel, Ibrutinib, Lenalidomid als Monotherapie, Temsirolimus und Pirtobrutinib zugelassen sowie Rituximab in Kombination mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron (R-FCM), Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) und Rituximab in Kombination mit Bendamustin (R-Bendamustin) im Off-Label-Use gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig.

Da die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten umfasst, die bereits einen BTK-Inhibitor erhalten haben, kommt Ibrutinib ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, welche keine Ibrutinib-Vorthapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vorthapie auftritt.

Für Lenalidomid und Temsirolimus lässt sich aus den vorliegenden Leitlinien und weiterführender Literatur keine eindeutige Therapieempfehlung ableiten. Lenalidomid kommt aufgrund seines Stellenwerts im deutschen Versorgungskontext als Therapieoption in Betracht.⁵ Aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften geht hervor, dass Temsirolimus im deutschen Versorgungskontext keinen Stellenwert mehr im vorliegenden Anwendungsgebiet hat. Mit Beschluss des G-BA vom 21. Juli 2016 wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ibrutinib gegenüber Temsirolimus bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom festgestellt. Daher wird Temsirolimus nicht als eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Brexucabtagen autoleucel kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht.

Eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder R-Bendamustin ist gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv

² Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2024;204(1):108-126.

³ Alberta Health Services (AHS). Lymphoma [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2019. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002 V20).

⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-cell lymphoma: NCCN evidence blocks; version 3.2022 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022.

⁵ Onkopedia-Leitlinie der DGHO, Mantelzell-Lymphom, Stand Juni 2023 [online].

angezeigt. R-FCM stellt zudem eine intensive Therapie dar, welche unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht kommt. R-Bendamustin stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar.

Bei dem Wirkstoff Pirtobrutinib handelt es sich um eine noch recht neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. In der Nutzenbewertung zu Pirtobrutinib wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten (Beschluss vom 7. August 2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Pirtobrutinib für den vorliegenden Beschluss daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß den aktuellen Leitlinien kann für Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation bei gutem Ansprechen und einem entsprechenden Allgemeinzustand eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden. Dies entspricht laut den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften der aktuellen Versorgungsrealität. Daher wird eine Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation als relevante Therapieoption im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet.

Aus den vorgenannten Einschränkungen zur Anwendung der zugelassenen bzw. im Off-Label-Use gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähigen Therapieoptionen ergibt sich, dass anhand dieser Therapieoptionen eine individualisierte Therapie aller vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors nicht möglich ist bzw. für relevante Patientengruppen diese Therapieoptionen nicht in Betracht kommen.

Zudem kommen die genannten Behandlungsoptionen bei Erwachsenen nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie gegebenenfalls nicht mehr in Betracht, sofern bereits ein Einsatz in einer früheren Therapielinie erfolgt ist.

In den vorliegenden Leitlinien und der weiterführenden Literatur werden folgende weitere individualisierte Behandlungsoptionen empfohlen, welche zulassungsüberschreitend eingesetzt werden und für die maßgeblich Evidenz aus einarmigen Studien vorliegt:

- Lenalidomid + Rituximab⁶
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)^{7,8}
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)⁹

⁶ Wang M et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):716-23. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70200-0. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22677155.

⁷ Robak T et al; LYM-3002 investigators. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1449-1458.

⁸ Fisher RI et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 20;24(30):4867-74. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9665. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17001068.

⁹ McCulloch R et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy; *Br J Haematol.* 2020 May;189(4):684-688. doi: 10.1111/bjh.16416. Epub 2020 Feb 3.

– Venetoclax.¹⁰

Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass Lenalidomid aufgrund höherer Ansprechraten patientenindividuell auch in Kombination mit Rituximab eine relevante Behandlungsoption darstellt.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebietes im Rahmen einer individualisierten Therapie den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

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.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der ursprünglichen Fassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie waren Temsirolimus und die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation als weitere Behandlungsoptionen im Rahmen einer individualisierten Therapie enthalten. Dies entspricht laut den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften nicht der aktuellen Versorgungssituation, wonach sowohl Temsirolimus als auch die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation im deutschen Versorgungskontext keinen hinreichenden Stellenwert mehr im vorliegenden Anwendungsgebiet haben. Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend werden Temsirolimus und die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel wie folgt bewertet:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Nachweis eines Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel die Studien TRANSCEND-NHL-001 und CA0821138 heran.

Bei der Studie CA0821138 handelt es sich um einen indirekten Vergleich, der in Ermangelung direkt vergleichender Studien vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogen wird.

Studie TRANSCEND-NHL-001

Die abgeschlossene Studie TRANSCEND-NHL-001 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I-Studie, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lisocabtagen maraleucel untersucht. Entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebietes wird die Mantelzell-

¹⁰ Eyre, T.A. et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. Haematologica 2018, 104, 68–71.

Lymphom-Kohorte der Studie betrachtet, die 105 Patientinnen und Patienten umfasst. Die Studie wird seit 6. Januar 2016 in 14 Zentren in den USA durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zu dem Datenschnitten vom 16. Mai 2024 vor. Primäre Endpunkte der Studie sind für die Kohorte der Patientinnen und Patienten mit MCL die Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) und die Gesamtansprechrate.

Studie CA0821138

Die Studie CA0821138 besteht aus einem naiven Vergleich sowie Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analysen ohne Brückenkomparator für den indirekten Vergleich der patientenindividuellen Daten der Studie TRANSCEND-NHL-001 (Datenschnitt vom 16. Mai 2024) auf der Interventionsseite mit aggregierten Daten aus den einarmigen Studien ZUMA-2 zu Brexucabtagen autoleucel und BRUIN zu Pirtobrutinib auf der Vergleichsseite. Der pharmazeutische Unternehmer zieht nur den Vergleich zu Brexucabtagen autoleucel heran. Für die Studie ZUMA-2 wurden die Datenschnitte vom 24. Juli 2019 für Morbiditätsendpunkte, vom 23. Juli 2022 für das Gesamtüberleben und vom 31. Dezember 2019 sowie 24. Juli 2021 für Endpunkte zu Nebenwirkungen einbezogen.

Studie CA0821203

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie CA0821203 vor. Sie beinhaltet einen indirekten Vergleich der patientenindividuellen Daten der Studie TRANSCEND-NHL-001 auf der Interventionsseite mit patientenindividuellen Daten eines externen Kontrollarms aus Real-World-Evidence-Datenbanken auf der Vergleichsseite. Der externe Kontrollarm umfasst historische Kohorten von Patientinnen und Patienten, die mit verschiedenen Therapieoptionen behandelt wurden. Zur Adjustierung wurden Propensity-Score-basierte Methoden eingesetzt. Die Studie CA0821203 wird vom G-BA für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel als nicht relevant erachtet da keine strukturierte Aufbereitung der Methodik und Ergebnisse gemäß Modulvorlage durchgeführt wurde, die Daten nur unvollständig vorlagen und die Confounderadjustierung unzureichend ist.

Bewertung:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie TRANSCEND-NHL-001 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

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

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-NHL-001 vorgelegt. Für einen indirekten Vergleich der Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel gegenüber Brexucabtagen autoleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein naiver Vergleich sowie MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator einzelner Studienarme auf Basis der Studien TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2 vorgelegt. Die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001 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 Mantelzell-Lymphom nach mindestens zwei

Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitors, 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 Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Lenalidomid als Monotherapie und in Kombination mit Rituximab, R-CHOP, VRCAP, R-BAC, R-FCM, Ibrutinib, Brexucabtagen autoleucel, Venetoclax und Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001 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 indirekte Vergleiche gegenüber Brexucabtagen autoleucel 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 Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors, 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).

Den Angaben liegen die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch aus heutiger Sicht unter Einbezug aktueller Therapieempfehlungen unterschätzt sind, da von einer höheren Patientenzahl mit einer dritten oder vierten Therapielinie ausgegangen wird, die zuvor mit BTK-Inhibitoren behandelt wurden. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

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: 18. Februar 2026):

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 zwei 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 Mantelzell-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. April 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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 Abbildung der Kosten der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln in den Therapieoptionen Lenalidomid + Rituximab, R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) und Venetoclax wird rechnerisch ein Jahr angenommen und für die Dosierung auf die jeweils referenzierten Quellen abgestellt.

Für die Abbildung der Kosten der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln in der Therapieoption VRCAP (Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison) legt der G-BA unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosis von 450 bis maximal 550 mg/m² KOF für Doxorubicin eine Behandlungsdauer von 6 bis 8 Zyklen zugrunde.

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.

CAR-T-Zell-Therapien

Bei Lisocabtagen maraleucel und Brexucabtagen autoleucel 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 Arzneimittelgesetz (AMG) Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für diesen Wirkstoff als Behandlungsoption des zu bewertenden Arzneimittels an.

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

Lisocabtagen maraleucel und Brexucabtagen autoleucel werden entsprechend den Angaben in den zugrunde liegenden Fachinformationen als einmalige intravenöse Infusionen verabreicht.

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2026 (4 570,64 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (ab dem 28. März 2024: 250 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Die Hochdosisschemotherapie zur Konditionierung vor einer allogenen Stammzelltransplantation ist von den Erlösen aus den diagnosebezogenen Fallgruppen umfasst.

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors

Behandlungsdauer:

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				
Bendamustin + Rituximab ¹¹				
Bendamustin	1 x an Tag 1 und 2 eines 28-Tage Zyklus	13,0	2	26,0
Rituximab	1 x an Tag 1 eines 28-Tage Zyklus	13,0	1	13,0
Lenalidomid				
Lenalidomid	1 x an Tag 1 – 21 eines 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Lenalidomid + Rituximab ¹²				
Lenalidomid	1 x an Tag 1 – 21 eines 28-Tage Zyklus ¹²	13,0	21	273,0
Rituximab	1 x an Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage Zyklus	13,0	4	52,0
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) ¹³				
Rituximab	<u>Zyklus 1-8:</u> 1 x an Tag 0 eines 21-Tage Zyklus	8	1	8
	<u>ab Zyklus 9:</u> ggfs. Erhaltung alle 56 Tage	3,5	1	3,5
Cyclophosphamid	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	8	1	8

¹¹ Rummel et al.; Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10

¹² Wang et al.; Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol. 2012 Jul;13(7):716-23

¹³ Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Stand: 10.03.2026)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Doxorubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	8	1	8
Vincristin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	8	1	8
Prednison	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage Zyklus	8	5	40
VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) ^{14,15}				
Bortezomib	an Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage-Zyklus	6 – 8	4	24 – 32
Rituximab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6 – 8	1	6 – 8
Cyclophosphamid	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6 – 8	1	6 – 8
Doxorubicin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6 – 8	1	6 – 8
Prednison	1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	6 – 8	5	30 – 40
R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) ^{16,17}				
Rituximab	<u>Zyklus 1:</u> 1 x an Tag 1 eines 28-Tage Zyklus <u>Ab Zyklus 2</u> 1 x an Tag 2 eines 28-Tage-Zyklus ¹⁷	13,0	1	13,0
Bendamustin	1 x an Tag 2 und 3 ¹⁷ bzw. 1 x an Tag 1 und 2 ¹⁶ eines 28-Tage-Zyklus	13,0	2	26,0
Cytarabin	1 x an Tag 2, 3 und 4 ¹⁷	13,0	3	39,0

¹⁴ Robak et al; LYM-3002 investigators. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):1449-1458.

¹⁵ Fisher et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006 Oct 20;24(30):4867-74. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9665. Epub 2006 Sep 25. PMID: 17001068.

¹⁶ McCulloch R et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy; Br J Haematol. 2020 May;189(4):684-688

¹⁷ Visco et al.; Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. J Clin Oncol. 2013 Apr 10;31(11):1442-9

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	bzw. 1 x an Tag 1, 2 und 3 ¹⁶ eines 28-Tage-Zyklus			
R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) ¹³				
Fludarabin	1 x an Tag 1, 2, 3 eines 28-Tage Zyklus	4	3	12
Cyclophosphamid	1 x an Tag 1, 2, 3 eines 28-Tage Zyklus	4	3	12
Mitoxantron	1 x an Tag 1 eines 28-Tage Zyklus	4	1	4
Rituximab	1 x an Tag 0 eines 28-Tage Zyklus	4	1	4
Ibrutinib				
Ibrutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Brexucabtagen autoleucel				
Brexucabtagen autoleucel	Einmalgabe	1	1	1
Venetoclax ¹⁸				
Venetoclax	Kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation				
Stammzellentnahme/Bezug	einmalig		nicht bezifferbar	
Hochdosischemotherapie + allogene Stammzelltransplantation	einmalig		32,9 – 35,0 (mittlere Verweildauer)	32,9 – 35,0

Verbrauch:

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).¹⁹

¹⁸ Eyre et al.; Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. Haematologica. 2019 Feb;104(2):e68-e71

¹⁹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren: <http://www.gbe-bund.de/>

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

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis 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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lisocabtagen maraleucel	100×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 oder mehrere Durchstechflaschen	1	1 oder mehrere Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Auswahl von					
Bendamustin + Rituximab ¹¹					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	26,0	26 x 100 mg + 78 x 25 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	13,0	13 x 500 mg + 39 x 100 mg
Lenalidomid					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Lenalidomid ± Rituximab ¹²					
Lenalidomid	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	273,0	273 x 20 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	52,0	52 x 500 mg + 156 x 100 mg
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) ¹³					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8 – 11,5	8 x 500 mg + 24 x 100 mg – 11,5 x 500 mg + 34,5 x 100 mg
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1 432,5 mg	1 432,5 mg	3 x 500 mg	8	24 x 500 mg
Doxorubicin	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	2 x 50 mg	8	16 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Vincristin	1,4 mg/m ² = 2,7 mg (max. 2 mg) ¹³	2,0 mg	1 x 2 mg	8	8 x 2 mg
Prednison (p.o.)	100 mg	100 mg	5 x 20 mg	40	200 x 20 mg
VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) ^{14,15}					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	24 – 32	24 x 2,5 mg – 32 x 2,5 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6 – 8	6 x 500 mg + 18 x 100 mg – 8 x 500 mg + 24 x 100 mg
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1 432,5 mg	1 432,5 mg	3 x 500 mg	6 – 8	18 x 500 mg – 24 x 500 mg
Doxorubicin	50 mg/m ² = 95,5 mg	95,5 mg	2 x 50 mg	6 – 8	12 x 50 mg – 16 x 50 mg
Prednison (p.o.)	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	3 x 50 mg + 2 x 20 mg	30 – 40	90 x 50 mg + 60 x 20 mg – 120 x 50 mg + 80 x 20 mg
R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) ^{16,17}					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	13,0	13 x 500 mg + 39 x 100 mg
Bendamustin	70 mg/m ² = 133,7 mg	133,7 mg	1 x 100 mg + 2 x 25 mg	26,0	26 x 100 mg + 52 x 25 mg
Cytarabin	500 mg/m ² = 955 mg ¹⁶ – 800 mg/m ² = 1 528 mg ¹⁷	955 mg – 1 528 mg	1 x 1 000 mg – 1 x 2 000 mg	39,0	39 x 1 000 mg – 39 x 2 000 mg
R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab) ¹³					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4	4 x 500 mg + 12 x 100 mg
Fludarabin	25 mg/m ² = 47,8 mg	47,8 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Cyclophosphamid	200 mg/m ² = 382 mg	382 mg	1 x 500 mg	12	12 x 500 mg
Mitoxantron	8 mg/m ² = 15,3 mg	15,3 mg	1 x 20 mg	4	4 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ibrutinib					
Ibrutinib	560 mg	560 mg	1 x 560 mg	365,0	365 x 560 mg
Brexucabtagen autoleucel					
Brexucabtagen autoleucel	$10^6 - 2 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg ²⁰	$10^6 - 2 \times 10^6$ /kg	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
Venetoclax ¹⁸					
Venetoclax	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5:</u> 400 mg <u>Woche 6:</u> 800 mg <u>Ab Woche 7:</u> 800 mg – 1 200 mg	<u>Woche 1:</u> 20 mg <u>Woche 2:</u> 50 mg <u>Woche 3:</u> 100 mg <u>Woche 4:</u> 200 mg <u>Woche 5:</u> 400 mg <u>Woche 6:</u> 800 mg <u>Ab Woche 7:</u> 800 mg – 1 200 mg	<u>Woche 1:</u> 2 x 10 mg <u>Woche 2:</u> 1 x 50 mg <u>Woche 3:</u> 1 x 100 mg <u>Woche 4:</u> 2 x 100 mg <u>Woche 5:</u> 4 x 100 mg <u>Woche 6:</u> 8 x 100 mg <u>Ab Woche 7:</u> 8 x 100 mg – 12 x 100 mg	365,0	14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 2 689 x 100 mg – 14 x 10 mg + 7 x 50 mg + 3 981 x 100 mg
Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation					
	einmalig				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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.

²⁰ Für Patienten über 100 kg beträgt die Maximaldosis 2×10^8 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen.

Stationäre Behandlungen:

Für die DRG Z42Z und Z43Z beziehungsweise das ZE2026-35 sind gemäß Fallpauschalenkatalog krankenhausindividuelle Entgelte nach § 6 Absatz 1 Satz 1 Krankenhausentgeltgesetz zu vereinbaren. Die Kosten sind daher nicht abschließend bezifferbar.

Be-rech-nungs-jahr	DRG	Mitt-lere Ver-weil-dauer [d]	DRG-Bewer-tungs-relation (Haupt-abtei-lung)	Bundes-basisfall-wert	Pflege-erlös-bewer-tungs-relation	Pflege-ent-gelt-wert	Fallpau-schalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpau-schalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation									
Stammzellentnahme/Bezug									
2025	Z42Z	Nicht bezifferbar							
oder									
2025	Z43Z	Nicht bezifferbar							
oder									
2025	ZE2026-35	Nicht bezifferbar							
Stammzelltransplantation									
2026	A04E	32,9	8,255	4 570,64 €	1,6568	250 €	37 730,63 €	13 627,18 €	51 357,81 €
oder									
2026	A04D	35	9,304	4 570,64 €	1,7444	250 €	42 525,23 €	15 263,50 €	57 788,73 €

Kosten der Arzneimittel:

Zu bewertendes Arzneimittel					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)		Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Lisocabtagen maraleucel	1 oder mehrere Durchstechflaschen	224 500,00 €		0 € ²¹	224 500,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)		Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Brexucabtagen autoleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	271 000,00 €		0 € ²¹	271 000,00 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 465,28 €	1,77 €	69,00 €	1 394,51 €

²¹ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Zu bewertendes Arzneimittel						
Bendamustin 25 mg	5	PIK	374,81 €	1,77 €	17,25 €	355,79 €
Bortezomib 2,5 mg	1	PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Cyclophosphamid 500 mg	6	PIJ	85,98 €	1,77 €	9,45 €	74,76 €
Cytarabin 2 000 mg	1	ILL	77,06 €	1,77 €	3,12 €	72,17 €
Cytarabin 1 000 mg	1	ILL	44,21 €	1,77 €	1,56 €	40,88 €
Doxorubicin 50 mg ²²	1	IFK	151,26 €	1,77 €	11,07 €	138,42 €
Doxorubicin 50 mg ²²	6	ILO	812,52 €	1,77 €	63,37 €	747,38 €
Fludarabin 50 mg	5	KII	550,85 €	1,77 €	25,60 €	523,48 €
Fludarabin 50 mg	1	KII	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €
Ibrutinib 560 mg	28	FTA	7 670,29 €	1,77 €	0,00 €	7 668,52 €
Lenalidomid 25 mg ²²	63	HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Lenalidomid 20 mg ²²	63	HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Mitoxantron 20 mg	1	IFK	235,57 €	1,77 €	10,64 €	223,16 €
Prednison 50 mg ²²	50	TAB	68,06 €	1,77 €	4,49 €	61,80 €
Prednison 50 mg ²²	10	TAB	23,19 €	1,77 €	0,94 €	20,48 €
Prednison 20 mg ²²	100	TAB	29,29 €	1,77 €	1,42 €	26,10 €
Rituximab 500 mg ¹³	1	IFK	1 777,34 €	1,77 €	84,18 €	1 691,39 €
Rituximab 100 mg ¹³	2	IFK	717,21 €	1,77 €	33,50 €	681,94 €
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 €
Venetoclax 10 mg	14	FTA	86,99 €	1,77 €	0,00 €	85,22 €
Venetoclax 50 mg	7	FTA	200,49 €	1,77 €	0,00 €	198,72 €
Venetoclax 100 mg	112	FTA	5 926,31 €	1,77 €	0,00 €	5 924,54 €
Vincristin 2 mg	1	DFL	39,04 €	1,77 €	2,23 €	35,04 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten						

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.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen

²² Festbetrag

Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln in den Therapieoptionen Lenalidomid + Rituximab, VRCAP (Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison), R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin) und Venetoclax bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei den oben genannten Therapieoptionen berücksichtigt.

Vor jeder Anwendung von Rituximab sollte immer eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum verabreicht werden. Da in der Fachinformation diesbezüglich keine konkreten Dosierungsempfehlungen ausgewiesen sind, die eine Darstellung der Kosten ermöglichen, können die Kosten für diese Prämedikation nicht beziffert werden.

CAR-T-Zell-Therapie

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in der Fachinformation für Lisocabtagen maraleucel und Brexucabtagen autoleucel lediglich empfohlen.

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

Bei Lisocabtagen maraleucel und Brexucabtagen autoleucel 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 ($30 \text{ mg/m}^2 = 57,3 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 5 bis 10 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Für Brexucabtagen autoleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($500 \text{ mg/m}^2 = 955 \text{ mg}$) und Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2 = 57,3 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

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

Patientinnen beziehungsweise Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel und Brexucabtagen autoleucel eingeleitet wird.

Bei einer Therapie mit Lenalidomid, Rituximab und Ibrutinib 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 werden²³.

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 verifizieren.²⁴

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							
Screening auf HBV, HCV und HIV							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1	5,43 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper -Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1	9,02 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1	4,09 €
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid 300 mg/m ² = 573 mg	10 PIJ zu 200 mg	70,83 €	1,77 €	3,29 €	65,77 €	3	65,77 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57,3 mg	1 IFK zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3	670,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							

²³ 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

²⁴ 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

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Ab- zug ge- setzlich vorge- schrie- bener Rabatte	Be- hand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Brexucabtagen autoleucel							
Screening auf HBV, HCV und HIV							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1	5,43 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper -Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1	9,02 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1	4,09 €
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid 500 mg/m ² = 955 mg	6 PIJ zu 500 mg	85,98 €	1,77 €	9,45 €	74,76 €	3	74,76 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57,3 mg	1 IFK zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3	670,08 €
Lenalidomid, Rituximab, Ibrutinib							
Screening auf HBV							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1	5,43 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

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 Absatz 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 bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 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 rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors

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 – 70×10^6 Zellen/ml / 1,1 – 70×10^6 Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: April 2026

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Dezember 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 12. Dezember 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 15. Dezember 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 10. März 2026 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. März 2026 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. April 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 27. April 2026 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 27. Mai 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juni 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. April 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	6. Mai 2026 20. Mai 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juni 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. Juni 2026

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: Mantelzell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 4. Juni 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juni 2026 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 4. Juni 2026 (BAnz AT 26.06.2026 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel gemäß dem Beschluss vom 2. Oktober 2025 nach Nummer 5 folgende Angaben eingefügt:**

Lisocabtagen maraleucel

Beschluss vom: 4. Juni 2026

In Kraft getreten am: 4. Juni 2026

BA nz AT 08.07.2026 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. November 2025):

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Juni 2026):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Rituximab,
- Lenalidomid ± Rituximab,
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin),
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab),
- Ibrutinib,
- Brexucabtagen autoleucel,
- Venetoclax und
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)- Inhibitors

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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 Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)- Inhibitors

circa 105 bis 150 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: 18. Februar 2026):

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-153), sofern nicht anders indiziert.

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 zwei 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 Mantelzell-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:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisocabtagen maraleucel	224 500,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	759,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bendamustin + Rituximab	
Bendamustin	12 801,77 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Rituximab	35 285,90 €
Gesamt	48 087,67 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	10,49 €
Lenalidomid	
Lenalidomid	464,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	10,49 €
Lenalidomid + Rituximab	
Lenalidomid	464,40 €
Rituximab	139 978,80 €
Gesamt	140 443,20 €
R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)	
Rituximab	21 714,40 € – 31 214,46 €
Cyclophosphamid	299,04 €
Doxorubicin	2 048,44 €
Vincristin	280,32 €
Prednison	52,20 €
Gesamt	24 394,40 € – 33 894,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	10,49 €
VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)	
Bortezomib	4 208,16 € – 5 610,88 €
Rituximab	16 151,40 € – 21 535,20 €
Cyclophosphamid	224,28 € – 299,04 €
Doxorubicin	1 494,76 € – 2 048,44 €
Prednison	149,70 € – 190,66 €
Gesamt	22 228,30 € – 29 684,22 €
R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)	
Rituximab	34 994,70 €
Bendamustin	10 951,67 €
Cytarabin	1 594,32 € – 2 814,63 €
Gesamt	47 540,69 € – 48 761,00 €
R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)	
Fludarabin	1 270,32 €
Cyclophosphamid	149,52 €
Mitoxantron	892,64 €
Rituximab	10 857,20 €
Gesamt	13 169,68 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	10,49 €
Ibrutinib	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Ibrutinib	99 964,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	10,49 €
Brexucabtagen autoleucel	
Brexucabtagen autoleucel	271 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	768,44 €
Venetoclax	
Venetoclax	142 525,80 € – 210 869,60 €
Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation	
Stammzellentnahme/Bezug	Nicht bezifferbar
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	51 357,81 € – 57 788,73 €
Gesamt	Nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2026)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin + Rituximab					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	26,0	2 600 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1 300 €
Lenalidomid + Rituximab					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	4	52,0	5 200 €

R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,0 – 11,5	800 € – 1 150 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8,0	800 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8,0	800 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8,0	800 €
VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	4	24,0 – 32,0	2 400 € – 3 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0 – 8,0	600 € – 800 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	6,0 – 8,0	600 € – 800 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	6,0 – 8,0	600 € – 800 €
R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)					

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0	1 300 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	26,0	2 600 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	39,0	3 900 €
R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0	1 200€
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0	1 200€
Mitoxantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €

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 Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors

- 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 Unternehmen. 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 4. Juni 2026 in Kraft.

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

Berlin, den 4. Juni 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 08.07.2026 B3

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Dezember 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 16. März 2026 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: Mantelzell-Lymphom, nach ≥ 2 Vorthe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lisocabtagen maraleucel
- **Handelsname:** Breyanzi
- **Therapeutisches Gebiet:** Mantelzell-Lymphom (MCL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
- **Vorgangsnummer:** 2025-12-15-D-1279

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.03.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.04.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1

(PDF 589,35 kB)

Modul 2

(PDF 932,25 kB)

Modul 3

(PDF 1,50 MB)

Modul 4

(PDF 2,40 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 4,33 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 636,57 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi)

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)- Inhibitors

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Rituximab,
- Lenalidomid $\pm$ Rituximab,
- R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),
- VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),
- R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin),
- R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab),
- Ibrutinib,
- Temsirolimus,
- Brexucabtagen autoleucel,
- Venetoclax,
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Hinweis:

Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung von der Vortherapie, von Ansprechen und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und Allgemeinzustand getroffen.

Stand der Information: Dezember 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 16.03.2026 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1295/>

16.03.2026 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 566,15 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,67 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.04.2026
 - Mündliche Anhörung: 27.04.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.04.2026 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 **07.04.2026** 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 - 2025-12-15-D-1279*). 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 27.04.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.04.2026 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 Juni 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

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

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

[Verfahren vom 01.06.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.04.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. April 2026 um 11:30 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	02.04.2026
Gilead Sciences GmbH	24.03.2026
BeOne Medicines Germany GmbH	25.03.2026
Lilly Deutschland GmbH	26.03.2026
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	02.04.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.04.2026
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GLA German Lymphoma Alliance	08.04.2026

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau MacDonald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Hofmann-Xu	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Kirschner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Pohl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gilead Sciences GmbH						
Frau Dr. Gräfin von Pfeil	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Finzsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
BeOne Medicines Germany GmbH						
Herr Grubert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Stender	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Blendinger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Bienert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Jenseit	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Zumkeller	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO; GLA						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr Prof. Dr. Dreyling	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Heß	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	02.04.2026
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 Teil I: Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten • Präambel Teil II: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten • Anmerkung (1): Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet • Anmerkung (2): Identifikation des Studienpools für den ITC • Anmerkung (3): Confounderidentifikation für den ITC • Anmerkung (4): Verträglichkeitsanalysen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel • Anmerkung (5): Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation • Anmerkung (6): Kosten der Therapie für die GKV	

Präambel

BMS nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 16.03.2026 zum Wirkstoff Liso-Cel für das Anwendungsgebiet (AWG) „Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors“ (Vorgangsnummer: 2025-12-15-D-1279) [22].

Das vorliegende AWG umfasst erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) MCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie (3L+) nach BTK-Inhibitor (BTKi) und stellt damit ein Patientenkollektiv mit besonders aggressivem Verlauf und schlechter Prognose dar [8]. Vor der Zulassung der ersten CAR-T-Zelltherapie im vorliegenden AWG in der EU war die therapeutische Situation für Patient:innen äußerst herausfordernd, da die Evidenzlage und Wirksamkeit der damals verfügbaren Therapieoptionen (Chemoimmuntherapien und BTKi) zur Behandlung des r/r MCL in der 3L+ nach BTKi limitiert waren [8]. Insbesondere Patient:innen mit Hochrisikomerkmale sprechen häufig unzureichend auf Chemoimmuntherapien oder BTKi an oder es fehlen Studiendaten zu diesem Patientenkollektiv [29-31]. So lag das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) bei Patient:innen mit Progression unter BTKi bei lediglich sechs bis zehn Monaten [6, 23, 27].

Mit der EU-Zulassung der ersten CAR-T-Zelltherapie (Brexucabtagen autoleucel (Brexu-Cel)) am 14.12.2020 im hier betrachteten AWG von Liso-Cel wurde ein therapeutischer Durchbruch erzielt [7, 21]: Erstmals konnten bei diesen schwer behandelbaren Patient:innen hohe Ansprechraten (Gesamtansprechraten (Overall Response Rate, ORR) = 84 %) und lang anhaltende Remissionen mit einem medianen OS von 47 Monaten erreicht werden. Infolge dieser klinisch relevanten Verbesserung der Prognose für Patient:innen im vorliegenden AWG

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)
hat sich das Therapieziel gewandelt und umfasst nun das Erreichen einer Langzeitremission sowie die Verlängerung des OS [8, 11]. Vor diesem Hintergrund empfehlen nationale und internationale Leitlinien, Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi auf ihre Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu prüfen. Für geeignete Patient:innen wird die CAR-T-Zelltherapie in den Leitlinien als Behandlungsoption empfohlen. Auch die Fachgesellschaften stimmen darin überein, dass für dieses Patientenkollektiv keine gleichwertige Behandlungsalternative zur CAR-T-Zelltherapie besteht [1, 8, 9, 14, 15, 17, 25]. Entsprechend hat sich die CAR-T-Zelltherapie für geeignete Patient:innen im klinischen Alltag als Standardtherapie etabliert [11]. Aus Sicht von BMS stellt Brexu-Cel als derzeit einzige im AWG zugelassene CAR-T-Zelltherapie daher die alleinige adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Liso-Cel dar (Details siehe Anmerkung (1) Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet). Trotz der sehr guten Wirksamkeit ist das Sicherheitsprofil von Brexu-Cel herausfordernd. In der Zulassungsstudie traten unter anderem bei über 91 % der mit Brexu-Cel behandelten Patient:innen ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (davon 15 % Schweregrad ≥ 3) sowie Neurologische Toxizitäten bei 63 % (davon 31 % Schweregrad ≥ 3) auf. Somit bestehen trotz des therapeutischen Fortschritts weiterhin erhebliche Herausforderungen in der Behandlung des r/r MCL in der 3L+ nach BTKi. Zwar hat die Einführung von Brexu-Cel die Prognose für die Patient:innen im AWG deutlich verbessert, doch angesichts des herausfordernden Sicherheitsprofils besteht nach wie vor Bedarf an alternativen wirksamen und insbesondere gut verträglichen CAR-T-Zelltherapien.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die CAR-T-Zelltherapie Liso-Cel adressiert diesen Bedarf. Aufgrund des sehr guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils weist Liso-Cel einen deutlichen medizinischen Nutzen auf und stellt eine zusätzliche therapeutische Option für Patient:innen im AWG dar. Liso-Cel ermöglicht mit einer einmaligen Gabe hohe Ansprechraten, tiefe Remissionen, eine therapiefreie Zeit und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des OS und das auch bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale. Zudem zeigt sich mit Liso-Cel das für diese CAR-T-Zelltherapie erwartbare, bekannte und sehr gut handhabbare Sicherheitsprofil, bei dem auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten bleiben kann. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Liso-Cel im vorliegenden AWG erfolgte auf Basis der MCL-Kohorte der Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 sowie der nicht-interventionellen Studie CA0821138, in der Liso-Cel mittels eines indirekten Vergleichs (Indirect Treatment Comparison, ITC) ohne Brückenkompator mit der zVT Brexu-Cel verglichen wurde. In der Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 wurden für Liso-Cel bei Patient:innen im vorliegenden AWG bei einmaliger Gabe hohe Ansprechraten, tiefe Remissionen und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des OS beobachtet. So wurde eine hohe Gesamtansprechraten (ORR) von 70,2 % erreicht, wobei ein Großteil der Patient:innen ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) (61,5 %) erreichte. Diese Ergebnisse bestätigen sich ebenfalls in den durchgeführten Subgruppenanalysen u. a. bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale wie beispielsweise einem hohen Ki67-Proliferationsmarker ≥ 30 %, einer TP53-Mutation oder einer Morphologie des Blastoids. Gleichzeitig zeigt sich mit Liso-Cel das für diese CAR-T-Zelltherapie bisher bekannte und sehr gut handhabbare Sicherheitsprofil	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit einer niedrigen Rate an CAR-T-Zelltherapie assoziierten Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom, der Neurologischen Toxizität und Infektionen; die Ereignisse traten mehrheitlich in niedrigem Schweregrad auf und waren reversibel. Damit bestätigt sich das bekannte, gut handhabbare Sicherheitsprofil von Liso-Cel nun auch im vierten zugelassenen AWG. Die patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcome, PRO) zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Core 30, European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale) zeigen zudem, nach einer Behandlung mit Liso-Cel, über den Studienverlauf hinweg überwiegend Verbesserungen der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die für die Nutzenbewertung zugrunde liegende Studie CA0821138 stellt die bestverfügbare Evidenz für den Vergleich von Liso-Cel gegenüber der zVT dar. Auf Basis des in dieser Studie dargestellten Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC; im Folgenden als ITC bezeichnet) lässt sich der Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT Brexu-Cel ableiten. Die Ergebnisse der Studie CA0821138 zeigen für Liso-Cel für die Kategorien Mortalität und Morbidität vergleichbare Ergebnisse gegenüber Brexu-Cel, ohne statistisch signifikante Unterschiede. In der Verträglichkeit zeigen sich hingegen für Liso-Cel statistisch signifikante Vorteile gegenüber Brexu-Cel in allen untersuchten UESI. Ein erheblicher Zusatznutzen, teilweise mit dramatischem Effekt, zeigt sich für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms, einer schweren Neurologischen Toxizität, einer länger anhaltenden	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zytopenie und einer länger anhaltenden Neutropenie. Ein beträchtlicher Zusatznutzen zeigt sich für das Auftreten einer länger anhaltenden Thrombozytopenie und schweren Infektionen. Außerdem ergibt sich jeweils ein geringer Zusatznutzen für das Auftreten der UESI jeglicher Schweregrade (Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizität und Infektionen). Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Evidenz in Form eines ITC ohne Brückenkomparator ist aufgrund der methodischen Limitationen per se mit Unsicherheiten behaftet. Dennoch zeigen sich in der Gesamtschau für Liso-Cel deutliche und konsistente Vorteile gegenüber Brexu-Cel in allen Endpunkten der Verträglichkeit, teilweise in einer Größenordnung, die eine Einordnung als dramatischer Effekt zulässt. Diese bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in Form einer relevanten Vermeidung schwerwiegender bzw. schwerer Nebenwirkungen führt dazu, dass BMS für Liso-Cel einen Zusatznutzen als gegeben ansieht und sich somit für Liso-Cel gegenüber der zVT insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß ergibt. Neben den im Zulassungsverfahren von Liso-Cel für erwachsene Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ eingereichten Studien TRANSCEND-NHL-001 (017001) und CA0821138, welche im Nutzendossier zur vorliegenden Bewertung entsprechend dargestellt wurden, wurde von BMS ergänzend die Studie CA0821203 durchgeführt. Bei der Studie CA0821203 handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie, in der patientenindividuelle Daten zu mit Liso-Cel behandelten Patient:innen aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit patientenindividuellen Daten eines externen Kontrollarms (External Control Arm, ECA) aus Real-World Evidence (RWE)-Datenbanken verglichen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wurden. Der externe Kontrollarm umfasst historische Kohorten von Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+, die mit verschiedenen Therapieoptionen behandelt wurden. Zur Adjustierung wurden Propensity-Score-basierte Methoden eingesetzt. Die im Rahmen der Studie CA0821203 berücksichtigten Vergleichstherapien umfassen unterschiedliche Behandlungsoptionen¹, darunter auch Brexu-Cel, das aus Sicht von BMS der zVT entspricht (Details siehe Anmerkung (1) Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet). Der überwiegende Anteil der im externen Kontrollarm dokumentierten Therapien bilden jedoch aus Sicht von BMS weder den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse noch die derzeitige Behandlungsrealität im vorliegenden AWG ab [11]. Diese Therapien sind nicht als Teil der zVT anzusehen. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Stellungnahme auf eine detaillierte Darstellung der Studie verzichtet. Zur ergänzenden Einordnung der klinischen Relevanz von Liso-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen, einschließlich solcher, die vom G-BA als Teil der zVT betrachtet werden [16], werden die Ergebnisse der Studie CA0821203 im Rahmen der Stellungnahme zusammenfassend dargestellt (siehe Tabelle 1). Insgesamt untermauern die in der Beobachtungsstudie CA0821203 durchgeführten Analysen den positiven Therapieeffekt von Liso-Cel. Über alle betrachteten Wirksamkeitsendpunkte hinweg zeigen sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile für Liso-Cel gegenüber den im	

¹ Der externe Kontrollarm umfasst folgende Therapieoptionen: Chemoimmuntherapie (22,1 %), kovalente BTK-Inhibitoren (19,7 %), Lenalidomid-basierte Therapieregime (17,7 %), Bortezomib-basierte Therapieregime (10,9 %), CD19-CAR-T-Zelltherapie (Brexu-Cel; 10,1 %), Venetoclax-basierte Therapieregime (6,3 %), nicht-kovalente BTK-Inhibitoren (Pirtobrutinib; 4,2 %), Chemotherapiekombinationen (3,9 %), hämatopoetische Stammzelltransplantation (2,6 %) sowie Andere (Anti-CD20-Monotherapie, bispezifischer Antikörper, P13K-Inhibitor, Temsirolimus; 2,4 %).

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
externen Kontrollarm dokumentierten Therapieoptionen, darunter auch vom G-BA als zVT benannte Optionen. Tabelle 1: Wirksamkeitsergebnisse der Beobachtungsstudie CA0821203 <table> <tr> <th rowspan="2">Endpunkte</th><th colspan="2">Patient:innen mit Ereignis (%) / Mediane Ereigniszeit [95 %-KI]</th><th>Effektschätzer^a [95 %-KI] p-Wert</th></tr> <tr> <th>Liso-Cel Leukapherese Kohorte (LKC) N = 104</th><th>ECA Analytic Comparator Kohorte (ACC) N = 457</th><th>Liso-Cel vs. ECA Kohorte</th></tr> <tr> <td>ORR^b</td><td>67,6 [55,8; 82,0]</td><td>39,1 [34,8; 44,0]</td><td>RR: 1,7 [1,4; 2,2] p < 0,0001</td></tr> <tr> <td>CRR^c</td><td>57,6 [45,7; 72,6]</td><td>21,7 [18,2; 25,9]</td><td>RR: 2,7 [2,0; 3,6] p < 0,0001</td></tr> <tr> <td>Zeit bis zur nachfolgenden Anti- Krebstherapie (Monate)^d</td><td>58,4 % 10,6 [3,5; 17,7]</td><td>74,2 % 5,4 [4,1; 6,7]</td><td>HR: 0,64 [0,43; 0,96] p = 0,0297</td></tr> <tr> <td>PFS (Monate)^e</td><td>61,7 % 9,6 [1,7; 17,4]</td><td>77,5 % 4,0 [3,3; 4,8]</td><td>HR: 0,57 [0,39; 0,84] p = 0,0040</td></tr> <tr> <td>OS (Monate)^f</td><td>53,5 % 26,1 [3,6; 48,5]</td><td>67,1 % 7,5 [6,0; 9,1]</td><td>HR: 0,59 [0,39; 0,88] p = 0,0107</td></tr> </table>			Endpunkte	Patient:innen mit Ereignis (%) / Mediane Ereigniszeit [95 %-KI]		Effektschätzer ^a [95 %-KI] p-Wert	Liso-Cel Leukapherese Kohorte (LKC) N = 104	ECA Analytic Comparator Kohorte (ACC) N = 457	Liso-Cel vs. ECA Kohorte	ORR ^b	67,6 [55,8; 82,0]	39,1 [34,8; 44,0]	RR: 1,7 [1,4; 2,2] p < 0,0001	CRR ^c	57,6 [45,7; 72,6]	21,7 [18,2; 25,9]	RR: 2,7 [2,0; 3,6] p < 0,0001	Zeit bis zur nachfolgenden Anti- Krebstherapie (Monate) ^d	58,4 % 10,6 [3,5; 17,7]	74,2 % 5,4 [4,1; 6,7]	HR: 0,64 [0,43; 0,96] p = 0,0297	PFS (Monate) ^e	61,7 % 9,6 [1,7; 17,4]	77,5 % 4,0 [3,3; 4,8]	HR: 0,57 [0,39; 0,84] p = 0,0040	OS (Monate) ^f	53,5 % 26,1 [3,6; 48,5]	67,1 % 7,5 [6,0; 9,1]	HR: 0,59 [0,39; 0,88] p = 0,0107	
Endpunkte	Patient:innen mit Ereignis (%) / Mediane Ereigniszeit [95 %-KI]			Effektschätzer ^a [95 %-KI] p-Wert																										
	Liso-Cel Leukapherese Kohorte (LKC) N = 104	ECA Analytic Comparator Kohorte (ACC) N = 457	Liso-Cel vs. ECA Kohorte																											
ORR ^b	67,6 [55,8; 82,0]	39,1 [34,8; 44,0]	RR: 1,7 [1,4; 2,2] p < 0,0001																											
CRR ^c	57,6 [45,7; 72,6]	21,7 [18,2; 25,9]	RR: 2,7 [2,0; 3,6] p < 0,0001																											
Zeit bis zur nachfolgenden Anti- Krebstherapie (Monate) ^d	58,4 % 10,6 [3,5; 17,7]	74,2 % 5,4 [4,1; 6,7]	HR: 0,64 [0,43; 0,96] p = 0,0297																											
PFS (Monate) ^e	61,7 % 9,6 [1,7; 17,4]	77,5 % 4,0 [3,3; 4,8]	HR: 0,57 [0,39; 0,84] p = 0,0040																											
OS (Monate) ^f	53,5 % 26,1 [3,6; 48,5]	67,1 % 7,5 [6,0; 9,1]	HR: 0,59 [0,39; 0,88] p = 0,0107																											

a: Ergebnisse der Primäranalysen. Die Primäranalysen wurden unter Verwendung einer Log-Link-Funktion sowie stabilisierter Inverse Probability of Treatment Weights (IPTW) für LKC und ACC durchgeführt. b: Anteil der Patient:innen, die ein partielles Ansprechen oder besser erreichten; 2-seitiges 95 %-KI; Das relative Risiko, der p-Wert und die Konfidenzintervalle basierten auf einer binomialen Regression oder gegebenenfalls auf einer modifizierten Poisson-Regression mit robuster Fehlervarianz. c: Prozentualer Anteil der Patient:innen, bei denen nach Einschätzung von Prüffärzt:innen ein komplettes Ansprechen erzielt wurde; 2-seitiges exaktes 95 %-KI; Das relative Risiko, der p-Wert und die Konfidenzintervalle basierten auf einer binomialen Regression oder gegebenenfalls einer modifizierten Poisson-Regression mit robuster Fehlervarianz. d: Definiert als Zeitraum vom Indexdatum bis zum Zeitpunkt des Beginns einer nachfolgenden systemischen Behandlung oder dem Zeitpunkt des Todes (unabhängig von der Todesursache), je nachdem, was zuerst eintrat; der Median basiert auf angepassten Produkt-Limit-Schätzungen; Hazard Ratio und KI basierten auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, um den Behandlungseffekt unter Verwendung der stabilisierten IPTW zu schätzen und dabei im Propensity-Score-Modell für verbleibende unausgeglichene Kovariaten zu adjustieren. e: Definiert als Zeitraum vom Indexdatum bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung, Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache oder bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase, je nachdem, was zuerst eintrat; der Median der PFS-Zeit basiert auf adjustierten Product-Limit-Schätzungen; Hazard Ratio und KI basierten auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, um den Behandlungseffekt unter Verwendung der stabilisierten IPTW zu schätzen und dabei im Propensity-Score-Modell für verbleibende unausgeglichene Kovariaten zu adjustieren. f: Zeitraum vom Indexdatum bis zur ersten Dokumentation des Todes jeglicher Ursache oder bis zum Abbruch der Nachbeobachtung, je nachdem, was zuerst eintrat. Das Indexdatum für ACC war der Beginn der Index-Therapielinie. Das Indexdatum für die Leukapherese war das Datum der Leukapherese; der Median der Überlebenszeit stammt aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell; Hazard Ratio und KI basierten auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, um den Behandlungseffekt unter Verwendung der stabilisierten IPTW zu schätzen und dabei im Propensity-Score-Modell für verbleibende unausgeglichene Kovariaten zu adjustieren. Abkürzungen: ACC: Analytische Vergleichskohorte (Analytic Comparator Cohort); CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); ECA: Externer Kontrollarm (External Control Arm); HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; KI: Konfidenzintervall; LKC: Leukapherese-Kohorte (Leukapheresed Cohort); N: Anzahl der Patient:innen; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate);	
--	--

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RR: Rate Ratio. Quelle: [4] 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.6-7	Anmerkung (1): Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet Anmerkung des IQWiG: S. I.6-7: „Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt Brexucabtagen autoleucel als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU bleibt ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da er weder gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie noch gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie geeignete Daten vorlegt. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.“ Stellungnahme BMS: BMS weist darauf hin, dass gemäß nationaler und internationaler Leitlinien sowie den Empfehlungen deutscher Fachgesellschaften übereinstimmend empfohlen wird, Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi auf ihre Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu prüfen. Für Patient:innen, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, wird diese als bevorzugte Behandlungsoption empfohlen [1, 8-10, 25].	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.4 ff.: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)- Inhibitors</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individualisierte Therapie unter Auswahl von • Bendamustin + Rituximab, • Lenalidomid ± Rituximab, • R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),

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)
	Im vorliegenden AWG von Liso-Cel ist Brexu-Cel aktuell die einzige CAR-T-Zelltherapie mit spezifischer Zulassung für Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi [3, 21]. Entsprechend hat sich Brexu-Cel im vorliegenden AWG im deutschen Klinikalltag als Standardtherapie für CAR-T-Zelltherapie geeignete Patient:innen etabliert [11]. Die hohe Wirksamkeit von Brexu-Cel im vorliegenden AWG ist durch die Zulassungsstudie ZUMA-2 belegt. Vor diesem Hintergrund empfiehlt die British Society for Hematology (BSH) in ihrer Leitlinie, dass sich Patient:innen bereits im ersten Rezidiv (sowie mit fehlendem Ansprechen innerhalb der ersten acht Wochen unter BTKi-Therapie) in einem CAR-T-Zentrum vorstellen sollten, um diese Therapieoption mit dem ärztlichen Fachpersonal zu erörtern [9, 26]. Brexu-Cel hat sich somit aufgrund der leitlinienbasierten Empfehlungen, der im AWG bisher unerreichten hohen Wirksamkeit sowie der spezifischen Zulassung im AWG für geeignete Patient:innen im deutschen Klinikalltag als Standardtherapie etabliert. Aus Sicht von BMS stellt Brexu-Cel, als einzige im hier betrachteten AWG verfügbare CAR-T-Zelltherapie, damit auch die alleinige adäquate zVT für Liso-Cel im vorliegenden AWG dar. Klinische Fachexpert:innen haben bereits in Nutzenbewertungsverfahren anderer zugelassener Wirkstoffe zur Behandlung von Lymphomentitäten mehrfach betont, dass lediglich andere	• VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison), • R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin), • R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab), • Ibrutinib, • Brexucabtagen autoleucel, • Venetoclax und • Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation

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 als vergleichbare Therapieoption für Liso-Cel gesehen werden können und daher als zVT in Betracht zu ziehen sind [14, 15, 17]. Die weiteren vom G-BA benannten Therapieoptionen zeigen keine vergleichbare Wirksamkeit nach BTKi (siehe Dossier Abschnitt 3.2.2). Sie kommen daher als zVT für Liso-Cel im vorliegenden AWG nicht infrage. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung von Brexu-Cel als einzige zVT im hier vorliegenden AWG von Liso-Cel.	
S. I.17	Anmerkung (2): Identifikation des Studienpools für den ITC Anmerkung des IQWiG: <i>S. I.17: „Da der pU wie oben beschrieben keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen auf der Interventionsseite durch. Der pU führt jedoch weder eine Informationsbeschaffung für die von ihm benannte Vergleichstherapie noch für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den</i>	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Bewertung: Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie TRANSCEND-NHL-001 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher

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>Vorgaben der Modulvorlage durch. Stattdessen verweist der pU lediglich auf ein nicht veröffentlichtes systematisches Literaturreview mit einer nicht ausreichend aktuellen Recherche (08/2024). Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da die Vollständigkeit des Studienpools weder für die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie noch für die vom pU bestimmte Vergleichstherapie sichergestellt ist. Insgesamt ist der Studienpool auf der Vergleichsseite somit potenziell unvollständig.“</i> Stellungnahme BMS: Aus Sicht von BMS stellt der im Rahmen der Studie CA0821138 durchgeführte ITC von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel die bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber der zVT im vorliegenden AWG dar. BMS möchte im Folgenden die Identifikation des relevanten Studienpools erläutern. Zur Identifikation von relevanten Studien für den ITC erfolgte vor der Durchführung der Studie CA0821138 eine systematische Literaturrecherche (SLR) (Studie CA082025) für das AWG, welche ebenfalls im Rahmen des Zulassungsverfahrens eingereicht wurde [5]. Sie bildet den zum Zeitpunkt der Durchführung des ITC aktuellen und relevanten Stand der verfügbaren Evidenz für das vorliegende AWG ab. Die SLR wurde gemäß dem Cochrane-Handbuch	für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. 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)
	für systematische Übersichtsarbeiten zu Interventionen durchgeführt und in Übereinstimmung mit der PRISMA-Erklärung (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>) berichtet. Hierzu wurden die Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®), Excerpta Medica Database (EMBASE), die Cochrane Database of Systematic Reviews sowie das Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) via der Ovid-Suchoberfläche anhand präspezifizierter Kriterien durchsucht: Patientenpopulation (Erwachsene mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi), Intervention/Vergleichstherapie (alle Therapieoptionen, inklusive Placebo), Endpunkte (OS, PFS, EFS, ORR, CRR, PR, DOR, TTNT, Verträglichkeit und Lebensqualität [Quality of Life, QoL], Abbruch) und Studiendesign (RCT, einarmige Studien, Beobachtungsstudien, veröffentlichte Artikel bzw. Konferenzabstracts oder Poster) (Details der Ein- und Ausschlusskriterien siehe Studienbericht der Studie CA082025). Zusätzlich erfolgte eine gezielte Suche nach relevanten Studien im AWG in den Abstracts relevanter Konferenzen. Im Zuge dieser SLR wurde für die zVT Brexu-Cel nur eine interventionelle Studie identifiziert. Es handelt sich hierbei um die Studie ZUMA-2, die entsprechend für den ITC gegenüber Liso-Cel herangezogen wurde [5]. Eine Handrecherche nach neuen interventionellen Studien der zVT Brexu-Cel im	

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)
	vorliegenden AWG hat ergeben, dass nach Durchführung der SLR keine Informationen über weitere relevante Studien publiziert wurden. Aus Sicht von BMS stellt die Studie ZUMA-2 daher auch zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung die einzige relevante Studie für den ITC gegenüber Brexu-Cel dar. Für die Studie ZUMA-2 wurden nach Durchführung der SLR 5-Jahres Follow-up Daten auf dem American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2024 veröffentlicht [28]. Da sich die Effektgrößen dieser aktualisierten Daten im Vergleich zu den im ITC herangezogenen Werten nur geringfügig unterscheiden, wurde auf eine Aktualisierung der ITC-Analysen verzichtet. Das Vorgehen zur Identifikation relevanter Studien ist aus Sicht von BMS sachgerecht, transparent und gewährleistet einen vollständigen Studienpool für die Durchführung des ITC. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der Methodik zur Identifikation relevanter Studien sowie der Vollständigkeit des Studienpools als Grundlage für die Durchführung des ITC zur Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber der zVT Brexu-Cel im vorliegenden AWG.	

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.19	Anmerkung (3): Confounderidentifikation für den ITC Anmerkung des IQWiG: S. I.19: „Für die MAIC-Analyse wurden nachfolgend die zu berücksichtigenden Faktoren unter anderem auf der Grundlage der Verfügbarkeit von Daten in den Vergleichsstudien ausgewählt. Für die MAIC-Hauptanalyse wurden lediglich 6 Confounder und für die MAIC-Sensitivitätsanalyse 8 Confounder berücksichtigt. Durch das Vorgehen des pU erfolgte keine systematische Identifikation der Confounder. Zudem sind die durchgeführten Arbeitsschritte zur Confounderidentifikation unzureichend dokumentiert. Aus der fehlenden Datenverfügbarkeit zu verschiedenen Confoundern werden für die Durchführung der Analysen keine Konsequenzen gezogen, stattdessen werden diese im Rahmen der Adjustierung schlichtweg nicht berücksichtigt. Es erfolgte somit nur eine datengetriebene Adjustierung für einen Teil der nicht systematisch identifizierten Confounder. Ungeachtet dessen hat der G-BA im Verfahren zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Brexucabtagen autoleucel im selben Anwendungsgebiet eine Liste von 18 Faktoren angegeben, die im konkreten Fall als relevante Confounder definiert werden sollen, um die Anforderungen des G-BA für die	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Bewertung: Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie TRANSCEND-NHL-001 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen.

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>anwendungsbegleitende Datenerhebung umzusetzen [13]. Wieso der pU diese Confounder-Liste nicht als Ausgangspunkt seiner Confounderadjustierung berücksichtigt, bleibt unklar.“</i> Stellungnahme BMS: Aus Sicht von BMS stellt der im Rahmen der Studie CA0821138 durchgeführte ITC von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel die bestverfügbare Evidenz gegenüber der zVT für die Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel im vorliegenden AWG dar. BMS möchte im Folgenden das Vorgehen zur Confounderidentifikation erläutern. Da es sich bei den zugrunde liegenden Einzelstudien (TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2) jeweils um einarmige Studien handelt, wurde in der Studie CA0821138 ein ITC ohne Brückenkompator mittels MAIC-Methode (im Folgenden als ITC bezeichnet) durchgeführt. Die Identifikation potenziell relevanter Confounder erfolgte in einem mehrstufigen und von der Datenverfügbarkeit in den herangezogenen Studien unabhängigen Verfahren und war somit nicht datengetrieben. Zunächst wurden potenziell relevante Confounder aus bereits durchgeführten ITC zu Liso-Cel in anderen aggressiven Lymphomen identifiziert. Diese wurden anschließend um weitere relevante Confounder ergänzt, die sich aus den Patientencharakteristika der	[...]

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)
	zugrundeliegenden Studien (TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2) ergeben. Darüber hinaus erfolgte ein Review der in anderen im vorliegenden AWG publizierten ITC verwendeten Confounder sowie eine Konsultierung klinischer Expert:innen. Insgesamt wurden auf diesem Weg 43 potenziell relevante Confounder identifiziert. Die Confounderidentifikation erfolgte damit systematisch, wissenschaftlich und transparent. Nach der Identifikation wurden die potenziellen Confounder von klinischen Expert:innen hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz bewertet und gerankt. Für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden jeweils separate Ranglisten der Confounder erstellt. Zudem wurde geprüft, inwieweit einzelne Faktoren bereits durch übergeordnete Confounder abgedeckt sind, um Doppeladjustierungen zu vermeiden. So werden z. B. die Faktoren Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), Lactatdehydrogenase und Leukozytenzahl durch den übergeordneten Confounder Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (sMIPI) abgebildet. Die vom G-BA im Verfahren zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) von Brexu-Cel im selben Anwendungsgebiet definierte Liste relevanter Confounder wurde mit den im Rahmen des zuvor beschriebenen Vorgehens	

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>							
	identifizierten Confoundern abgeglichen (siehe Tabelle 2) [13]. Der durchgeführte ITC basiert jedoch anders als eine AbD auf klinischen Studien. Confounder, die nicht als Baseline-Charakteristika in mindestens einer der herangezogenen Studien erhoben wurden, konnten daher für die Adjustierung nicht herangezogen werden. Ungeachtet dessen wurde der Großteil der vom G-BA als relevant erachteten Confounder im Rahmen der Confounderidentifikation der Studie CA0821138 ebenfalls als potenziell relevant identifiziert und für die Adjustierung herangezogen. Für Confounder, die nicht herangezogen werden konnten, liegen nachvollziehbare und transparent dokumentierte Gründe vor (siehe Tabelle 2). Tabelle 2: Berücksichtigung und Gründe für die Nicht-Berücksichtigung der vom G-BA im AbD-Verfahren benannten Confounder im ITC von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel <table><tr><th>Relevante Confounder^a</th><th>Berücksichtigung im ITC von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel</th></tr><tr><td>Alter</td><td>Ja</td></tr><tr><td>Geschlecht</td><td>Nein (von klinischen Expert:innen als nicht relevant eingestuft)</td></tr></table>	Relevante Confounder ^a	Berücksichtigung im ITC von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel	Alter	Ja	Geschlecht	Nein (von klinischen Expert:innen als nicht relevant eingestuft)	
Relevante Confounder ^a	Berücksichtigung im ITC von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel							
Alter	Ja							
Geschlecht	Nein (von klinischen Expert:innen als nicht relevant eingestuft)							

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)
	ECOG Performance Status	Nein ^b (Vermeidung stark reduzierter effektiver Stichprobengröße (ESS))
	Anzahl Komorbiditäten	Nein (Ausschlusskriterium und nicht in den Publikationen zur Studie ZUMA-2 oder in der Studie TRANSCEND-NHL-001 berichtet)
	MIPI/sMIPI	Ja
	Laktatdehydrogenase (LDH)	Ja (bereits in sMIPI erfasst)
	Leukozytenzahl	Ja (bereits in sMIPI erfasst)
	Krankheitsstadium (Ann Arbor)	Nein (nicht in der Studie TRANSCEND-NHL-001 erfasst)
	Extranodale Manifestation bei der Erstdiagnose	Nein (nicht in der Studie TRANSCEND-NHL-001 erfasst)
	Befall des Knochenmarks	Nein (aufgrund teilweise fehlender Informationen in der Studie TRANSCEND-NHL-001)
	Morphologie der Krankheit	Ja (als Morphologie des Blastoids)

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)
	Anwesenheit von B-Symptomen	Nein (in den Publikationen zur Studie ZUMA-2 oder in der Studie TRANSCEND-NHL-001 nicht als Baseline-Charakteristika erfasst)
	Ki67-Proliferationsmarker	Ja (in der Sensitivitätsanalyse)
	TP53-Mutation	Nein (aufgrund teilweise fehlender Informationen in beiden Studien)
	Anzahl vorheriger Therapielinien	Ja
	Art der vorherigen Stammzelltransplantation	Ja (als vorherige autologe Stammzelltransplantation)
	Dauer der vorherigen Bruton-Tyrosin-Kinase (BTK)-Inhibitor-Therapie	Nein (in den Publikationen zur Studie ZUMA-2 oder in der Studie TRANSCEND-NHL-001 nicht als Baseline-Charakteristika erfasst)
	Ansprechen auf die vorherige BTK-Inhibitor-Therapie	Ja (als refraktär gegenüber vorheriger BTK-Inhibitor-Therapie)

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)
	a: Liste der im Rahmen der Studie CA0821138 identifizierten Confounder, die den 18 Faktoren entsprechen, die vom G-BA im Verfahren zur AbD von Brexu-Cel im selben Anwendungsgebiet als relevante Confounder definiert wurden [13]. b: Anzumerken ist, dass ECOG Performance Status in sMIPI erfasst wurde. Abkürzungen: AbD: anwendungsbegleitende Datenerhebung; Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; BTK: Bruton-Tyrosin-Kinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ESS: Effective Sample Size; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITC: Indirect Treatment Comparison; LDH: Laktatdehydrogenase; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; sMIPI: Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index Insgesamt erfolgte somit eine systematische Vorgehensweise bei der Confounderidentifikation, sodass potenzielle Verzerrungsfaktoren umfassend und unabhängig von der Datenverfügbarkeit in den Studien identifiziert wurden. BMS nimmt die Anmerkung des IQWiG bezüglich der Confounderidentifikation zur Kenntnis und hat die vom G-BA festgelegten Confounder mit den im ITC verwendeten Confoundern sorgfältig abgeglichen. Dieser Abgleich bestätigt, dass ein wesentlicher Teil der vom G-BA als relevant definierten Confounder in der Analyse berücksichtigt wurde. Für 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)
	verbleibenden Confounder liegen transparente und methodisch begründete Erwägungen vor. Unabhängig von der Adjustierung zeigt bereits der naive Vergleich für das Risiko schwerer Zytokin-Freisetzungssyndrome einen Effekt zugunsten von Liso-Cel in einer Größenordnung, die als dramatisch einzustufen ist. Dieser Befund stützt die Richtung und Größenordnung der MAIC-Ergebnisse und spricht für deren Robustheit. Zusammenfassend stellt die Studie CA0821138 daher die bestverfügbare Evidenz dar und ist aus Sicht von BMS für die Ableitung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber der zVT Brexu-Cel im vorliegenden AWG geeignet. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der Validität des ITC als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber der zVT Brexu-Cel im AWG.	
S. I.18	Anmerkung (4): Verträglichkeitsanalysen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel Anmerkung des IQWiG: S. I.18: „Für die vom pU dargestellten spezifischen UEs zeigen sich statistisch signifikante Effekte, für die allerdings nicht hinreichend sicher ausgeschlossen	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Bewertung:

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>werden kann, dass sie allein durch systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen. Für das schwere UE Zytokin-Freisetzungssyndrom (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) zeigen sich zwar deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (1 % der Patientinnen und Patienten unter Lisocabtagen maraleucel vs. 15 % unter Brexucabtagen autoleucel; relatives Risiko: 0,08; 95 %-Konfidenzintervall: [0,01; 0,59]; p-Wert 0,014). Es fällt jedoch auf, dass zwar nur bei 1 % der Patientinnen und Patienten unter Lisocabtagen maraleucel schwere Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) eines Zytokin-Freisetzungssyndroms auftraten, aber bei 24 % schwerwiegende UEs (SUEs). Für das spezifische SUE Zytokin-Freisetzungssyndrom legt der pU jedoch keine vergleichende Analyse vor. Zudem fehlen Auswertungen zu den Gesamtraten der Nebenwirkungen, die für eine Interpretation der Ergebnisse zu spezifischen UEs zwingend erforderlich wären. Insgesamt ist in dieser Datenkonstellation der Effekt für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom nicht geeignet, Vorteile für Lisocabtagen maraleucel gegenüber Brexucabtagen autoleucel abzuleiten.“</i> Stellungnahme BMS: Aus Sicht von BMS stellt der im Rahmen der Studie CA0821138 durchgeführte ITC von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel die bestverfügbare Evidenz für die	Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie TRANSCEND-NHL-001 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen. [...]

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)																
	Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber der zVT im vorliegenden AWG dar. BMS möchte im Folgenden auf die Verträglichkeitsanalysen eingehen. Die Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) waren in der Studie TRANSCEND-NHL-001 niedriger als in der Studie ZUMA-2. Zusätzlich zeigt ein unadjustierter Vergleich der Inzidenzraten sowohl für schwere als auch für schwerwiegende UE einen statistisch signifikanten Vorteil von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel (siehe Tabelle 3). Diese Ergebnisse bestätigen die bessere Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel. Tabelle 3: Gesamtraten der UE von Liso-Cel (TRANSCEND-NHL-001) und Brexu-Cel (ZUMA-2) <table><tr><th>Gesamtraten</th><th>Liso-Cel^a, n (%)</th><th>Brexu-Cel^b, n (%)</th><th>Liso-Cel vs. Brexu-Cel RR^c [95 %-KI]</th></tr><tr><td>UE</td><td>88 (100)</td><td>68 (100)</td><td>-</td></tr><tr><td>Schwerwiegende UE</td><td>47 (53,4)</td><td>48 (70,6)</td><td>0,76 [0,59; 0,97]</td></tr><tr><td>Schwere UE</td><td>76 (86,4)</td><td>67 (98,5)</td><td>0,88 [0,80; 0,96]</td></tr></table>	Gesamtraten	Liso-Cel ^a , n (%)	Brexu-Cel ^b , n (%)	Liso-Cel vs. Brexu-Cel RR ^c [95 %-KI]	UE	88 (100)	68 (100)	-	Schwerwiegende UE	47 (53,4)	48 (70,6)	0,76 [0,59; 0,97]	Schwere UE	76 (86,4)	67 (98,5)	0,88 [0,80; 0,96]	
Gesamtraten	Liso-Cel ^a , n (%)	Brexu-Cel ^b , n (%)	Liso-Cel vs. Brexu-Cel RR ^c [95 %-KI]															
UE	88 (100)	68 (100)	-															
Schwerwiegende UE	47 (53,4)	48 (70,6)	0,76 [0,59; 0,97]															
Schwere UE	76 (86,4)	67 (98,5)	0,88 [0,80; 0,96]															

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)
	a: Daten der MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001 zum Datenschnitt 16.05.2024. Liso-Cel treated Analysis Set (Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden). b: Daten der Kohorte 1 der Studie ZUMA-2 zum Datenschnitt der Follow-up Analyse 31.12.2019. Safety-Analysis Set (Patient:innen, die mindestens eine Dosis Brexu-Cel erhielten). c: Das RR und das zugehörige 95%-KI wurden mittels der Log-Transformation berechnet. Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; RR: Rate Ratio; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quellen: [2, 20] Das im Rahmen der Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien besonders relevante UE von speziellem Interesse (UESI) Zytokin-Freisetzungssyndrom trat in der Studie TRANSCEND-NHL-001 als schweres UE (bewertet nach den Lee-Kriterien [24]) bei lediglich 1,1 % der Patient:innen auf. Als schwerwiegendes UE (SUE) wurde ein Zytokin-Freisetzungssyndrom bei 23,9 % der Patient:innen erfasst. Dieser Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass Patient:innen beim Auftreten erster Anzeichen oder Symptome eines Zytokin-	

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)
	Freisetzungssyndroms gemäß den Empfehlungen der Fachinformation von Liso-Cel hospitalisiert werden sollten [3]. Dies führt zu einer Erfassung als SUE auch dann, wenn es sich um ein Zytokin-Freisetzungssyndrom niedrigen Schweregrades handelt. In der Studie TRANSCEND-NHL-001 wiesen 97 % der dokumentierten schwerwiegenden Zytokin-Freisetzungssyndrome einen Schweregrad von ≤ 2 auf. Die schwerwiegenden Zytokin-Freisetzungssyndrome klangen im Median innerhalb von 5 Tagen [Min-Max: 2-9] ab. Patient:innen mit einem schwerwiegenden Zytokin-Freisetzungssyndrom erhielten eine leitliniengerechte medizinische Behandlung. Die am häufigsten eingesetzten Begleitmedikamente waren Paracetamol, Natriumchlorid und Tocilizumab (siehe Anhang A). Für Brexu-Cel liegen aus der Studie ZUMA-2 keine publizierten Daten zum schwerwiegenden Zytokin-Freisetzungssyndrom vor. Entsprechend konnte für diesen Endpunkt kein ITC zwischen Liso-Cel und Brexu-Cel durchgeführt werden. Der ITC von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel zeigt jedoch ein deutlich reduziertes Risiko für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms um 95 % (Rate Ratio = 0,05, 95 %-Konfidenzintervall: [0,01; 0,41]; p = 0,0050). Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde dabei sowohl in der	

	Studie TRANSCEND-NHL-001 als auch in der Studie ZUMA-2 einheitlich nach den allgemein anerkannten und validierten Lee-Kriterien bestimmt [24]. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Betrachtung schwerer UEs im ITC daher von besonderer Relevanz, da deren Einstufung auf vergleichbaren, standardisierten Kriterien basiert. Demgegenüber hängt die Kategorisierung als SUE u. a. von Hospitalisierungen ab, die protokoll-, regions- oder studienspezifisch unterschiedlich erfolgen und damit die Vergleichbarkeit einschränken können. In der Gesamtschau zeigen sich sowohl über alle untersuchten Verträglichkeitsendpunkte hinweg als auch in den Gesamtraten der UEs deutliche und konsistente Vorteile von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel, teilweise in einer Größenordnung, die eine Einordnung als dramatischen Effekt zulässt. Dies gilt insbesondere für Endpunkte von hoher klinischer Relevanz bei CAR-T-Zelltherapien, wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie die Neurologische Toxizität, für die ebenfalls konsistent niedrigere Raten unter Liso-Cel beobachtet wurden. Aufgrund der Größe und Konsistenz der beobachteten Effekte sind die vorliegenden Analysen aus Sicht von BMS ausreichend robust, um trotz der methodischen Limitationen und der damit verbundenen per se erhöhten Unsicherheit der Analysen, einen Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel im vorliegenden AWG abzuleiten. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber der zVT Brexu-Cel im vorliegenden AWG auf Grundlage der im Rahmen des ITCs durchgeführten Verträglichkeitsanalysen.	
S. II.8-9	Anmerkung (5): Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	Aus den Tragenden Gründen, 2.2, Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der

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 des IQWiG: <i>S. II.8-9: „In der vorliegenden Herleitung des pU wird ein Anteil der mit BTK-Inhibitor vorbehandelten Patientinnen und Patienten in Höhe von 18 % in der Drittlinie (ermittelt über eine Behandlung mit Ibrutinib in der vorherigen Zweitlinie) und von 49 % in der Viertlinie (ermittelt über eine Behandlung mit Ibrutinib in der vorherigen Drittlinie) zugrunde gelegt. Diese Anteilswerte basieren auf Dokumentationen zu Therapieverläufen zum Stand 2019 und erscheinen vor dem Hintergrund der aktuellen Behandlungsempfehlungen (Empfehlung der BTK-Inhibitoren bereits in der Erstlinie ansonsten bevorzugte Therapie in der Zweitlinie) sowie der vorliegenden aktuellen Anteilswerte von Patientinnen und Patienten, die einen BTK-Inhibitor nun bereits in der Erstlinie erhalten, zu gering. In der Folge wird von einer höheren Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer 3. und 4. Therapielinie ausgegangen, die zuvor mit BTK-Inhibitoren behandelt wurden, als die vom pU ermittelte Anzahl. Die vom pU zugrunde gelegte Anzahl von 105 bis 150 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird aus diesen Gründen aus heutiger Sicht als unterschätzt bewertet.“</i>	für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S11: Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben liegen die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch aus heutiger Sicht unter Einbezug aktueller Therapieempfehlungen unterschätzt sind, da von einer höheren Patientenzahl mit einer dritten oder vierten Therapielinie ausgegangen wird, die zuvor mit BTK-Inhibitoren behandelt wurden. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

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)
	Stellungnahme BMS: Zur Herleitung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation hat BMS die Daten aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Brexu-Cel als die für dieses AWG relevanteste verfügbare Evidenz herangezogen, die der G-BA bereits in seinem Beschluss zum früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Brexu-Cel anerkannt hat [12]. Diese Patientenzahlen wurden zudem in einem weiteren, aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zu Pirtobrutinib in einem ähnlichen AWG (r/r MCL nach BTKi) als Grundlage für die Abschätzung der GKV-Zielpopulation herangezogen (G-BA-Beschluss vom 07.August 2025) [18]. Vorgeschlagene Änderung: Akzeptanz der im Dossier dargestellten und vom G-BA bereits akzeptierten Patientenzahlen.	
S.II.12	Anmerkung (6): Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3) Anmerkung des IQWiG: S.II.12: „Der pU liefert ausschließlich Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Lisocabtagen maraleucel, Brexucabtagen autoleucel, eine Hochdosistherapie	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

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)
	<i>mit alloSCT und eine Hochdosistherapie mit autoSCT. Diese werden im Folgenden bewertet. Für die Hochdosistherapie mit alloSCT bzw. mit autoSCT zieht der pU Kosten gemäß Erlösen aus diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) heran. Angaben zu den Jahrestherapiekosten für die weiteren Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU nicht. Für diese stellt er lediglich Arzneimittelkosten verschiedener Packungen dar, die aufgrund fehlender Angaben zum jeweiligen Behandlungsmodus und zum Verbrauch sowie zur Hochrechnung auf die Jahrestherapiekosten der Therapie nicht weiter bewertet werden.“</i> Stellungnahme BMS: Aus Sicht von BMS stellt Brexu-Cel die einzige adäquate zVT für Liso-Cel im vorliegenden AWG dar (Details siehe Anmerkung (1) Zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet). Entsprechend wurden im Dossier die Therapiekosten für diese zVT vollumfänglich dargestellt. Die Arzneimittelkosten (bzw. Behandlungskosten der Hochdosistherapie mit einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation) für die weiteren vom G-BA benannten Therapieoptionen der zVT wurden im Rahmen der Nachforderung D-1279 vom 05. Januar 2026 gemäß 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)
	Nachforderungsschreiben des G-BA („Die Apothekenabgabepreise für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind anzugeben“) nachgereicht [19]. Damit wurde der Nachforderung des G-BA vollumfänglich entsprochen und es liegen alle erforderlichen Angaben zu den Jahrestherapiekosten vor. Vorgeschlagene Änderung: Keine.	

Literaturverzeichnis

1. Alberta Health Services (AHS). *Clinical Practice Guideline on Lymphoma; LYHE-002 V20* [online]. 2025 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) Modul 4D Stand: 12.12.2025 Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors* [online]. 2025 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9410/2025_12_12_Modul4D_Lisocabtagen_maraleucel.pdf.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). *Fachinformation Breyanzi®; Stand November 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023659/breyanzi-r-1-1-70-106-zellen-ml-1-1-70-106-zellen-ml-infusionsdispersion?query=breyanzi>.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). *Final Non-interventional Study Report for Study CA0821203 Comparative Effectiveness of Lisocabtagene Maraleucel (Liso-cel) as Third-Line Or Later (3L+) Therapy in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients from 017001 Clinical Trial versus 3L+ Treatments in Real-World Clinical Setting* [unveröffentlicht]. 2025.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). *Non-interventional Study Report for Study CA082025: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW OF CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF THIRD-LINE OR LATER (3L+) TREATMENTS FOR BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITOR (BTKi)-EXPOSED ADULTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL)* [unveröffentlicht]. 2025.
6. Burkart M, Karmali R. *Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors*. J Pers Med. 2022; 12(3): 376. <https://doi.org/10.3390/jpm12030376>.
7. Deshpande A, Wang Y, Munoz J, Jain P. *Brexucabtagene autoleucel: a breakthrough in the treatment of mantle cell lymphoma*. Drugs Today (Barc). 2022; 58(6): 283–98. <https://doi.org/10.1358/dot.2022.58.6.3378055>.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Mantelzell-Lymphom; Leitlinie Stand: Juni 2023. ICD10: C83.1* [online]. 2023 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
9. Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, et al. *Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline*. Br J Haematol. 2024; 204(1): 108–26. <https://doi.org/10.1111/bjh.19131>.
10. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, et al. *Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2025; 36(11): 1263–84. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.014>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen* [online].

- 2021 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-657/2021-06-21_Wortprotokoll_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten)* [online]. 2021 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7740/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_TrG.pdf.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3+ Zellen (rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan; Vom 16. März 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5904/2023-03-16_AM-RL-XII_BrexCel_2021-AbD-008_Feststellung.pdf.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (D-867)* [online]. 2023 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-869/2023-02-20_Wortprotokoll_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867.pdf.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß 5§ 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Lisocabtagen maraleucel (D-951)* [online]. 2023 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-960/2023-10-09_Wortprotokoll_Lisocabtagen-maraleucel%20_D-951.pdf.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Finale Niederschrift Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-056* [unveröffentlicht]. 2025.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Lisocabtagen maraleucel (D-1196)* [online]. 2025 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1200/2025-08-25_Wortprotokoll_Lisocabtagen-maraleucel_D-1196.pdf.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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) Pirtobrutinib (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten)* [online]. 2025 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11797/2025-08-07_AM-RL-XII_Pirtobrutinib_D-1164_TrG.pdf.
 19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 1 SGB V Wirkstoff (Breyanzi®) – Dossier-Nr. 2025-12-15-D-1279 Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben (gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo) - Anlage* [unveröffentlicht]. 2026.
 20. Gilead. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus®) Modul 4A Stand: 15.02.2021 Rezidiertes*

oder refraktäres MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen [online]. 2021 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4478/2021-02-15_Modul4A_Tecartus.pdf.

21. Gilead. *Fachinformation Tecartus®; Stand November 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023222/tecartus-r>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Lisocabtagen maraleucel (Mantelzell-Lymphom) Nutzenbewertung; Dossierbewertung Projekt: A25-153 Version: 1.0 Stand: 10.03.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2201* [online]. 2026 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9412/2026-03-16_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-1279.pdf.
23. Kumar A, Sha F, Toure A, et al. *Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse*. Blood Cancer J. 2019; 9(6): 50. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0209-5>.
24. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. *Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome*. Blood. 2014; 124(2): 188–95. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas; Version 3.2026 — March 12, 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
26. O'Reilly MA, Sanderson R, Wilson W, et al. *Addendum to British Society for Haematology Guideline for the management of mantle cell lymphoma, 2018 (Br. J. Haematol. 2018; 182: 46-62): Risk assessment of potential CAR T candidates receiving a covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor for relapsed/refractory disease*. Br J Haematol. 2022; 199(1): 40–4. <https://doi.org/10.1111/bjh.18378>.
27. Thomas CJ, Carvajal V, Barta SK. *Targeted Therapies in the Treatment of Mantle Cell Lymphoma*. Cancers (Basel). 2024; 16(10): <https://doi.org/10.3390/cancers16101937>.
28. Wang Michael, Goy Andre, Munoz Javier, et al. *Five-Year Outcomes of Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Treated With Brexucabtagene Autoleucel in ZUMA-2 Cohorts 1 and 2; Poster*. American Society of Hematology (ASH). 2024(4388).
29. Wang ML, Lee H, Chuang H, et al. *Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial*. Lancet Oncol. 2016; 17(1): 48–56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00438-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00438-6).
30. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. *Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma*. N Engl J Med. 2022; 386(26): 2482–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201817>.
31. Zoellner A-K, Unterhalt M, Stilgenbauer S, et al. *Long-term survival of patients with mantle cell lymphoma after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in first remission: a post-hoc analysis of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial*. Lancet Haematol. 2021; 8(9): e648–e657. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00195-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00195-2).

Anhang: Schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom

Table 1: Summary of Serious Treatment-emergent Cytokine release syndrome (CRS)
JCAR017-Treated Analysis Set, MCL N=88

Patients with at least one serious CRS, n (%)	21 (23.9)
Time to resolution of first serious CRS (days) median (min, max) (A)	5 (2, 9)
Serious CRS by grade (B)	
Any grade, n	30
Grade 1, n (%)	20 (66.7)
Grade 2, n (%)	9 (30.0)
Grade 3, n (%)	0
Grade 4, n (%)	1 (3.3)
Grade 5, n (%)	0

Data cutoff: 2024-05-16.

AEs are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v26.0. Cytokine release syndrome is graded based on the Lee grading criteria (Lee 2014).

(A) Any CRS events stop/start within 7 days (start date-stop date ≤ 7) will be considered in a single episode. Time to resolution of CRS is defined as the number of days from onset to when the last CRS event of the first episode ends. Subjects with an unresolved event in the episode are excluded from the summary.

(B) Serious CRS events are counted here. A patient may have more than one serious CRS event. Percentage is based on the number of events.

Table 2: Concomitant Medication Use for Management of Serious Treatment-emergent Cytokine release syndrome (CRS)
 JCAR017-Treated Analysis Set, MCL N=88

Management of serious CRS (A)	
Any concomitant drug	20
Anakinra	1
Angiotensin II	1
Calcium Chloride;potassium Chloride;sodium Lactate	1
Cefepime	3
Cefepime Hydrochloride	1
Dexamethasone	5
Epinephrine	1
Ibuprofen	1
Ipratropium;salbutamol	1
Meropenem	1
Methylprednisolone	1
Midodrine	1
Naproxen	1
Norepinephrine	2
Ondansetron	1
Oxygen	6
Paracetamol	18
Pethidine	1
Phenylephrine	1
Piperacillin;tazobactam	2
Sodium Chloride	8
Tocilizumab	7
Tramadol	1
Vancomycin	2
Vasopressin	1

Data cutoff: 2024-05-16.

(A) Number of patients who received the concomitant drug to manage the serious CRS are counted here. A patient may receive more than one medication; however, if a subject receives multiple treatments of the same medication type, they are counted only once within that drug category. Concomitant medication records come from the "CRS and CNS AE Treatment" CRF page. Only medications administered for 'CRS' or 'CRS and CNS AE' are reported here.

5.2 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	24.03.2026
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel – Breyanzi® Neues Anwendungsgebiet: Mantelzell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien Vorgangsnummer 2025-12-15-D-1279
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Gilead Sciences GmbH hat keine inhaltliche Anmerkung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel/Breyanzi® angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors. Da der Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel/Tecartus® der Gilead Sciences GmbH im Indikationsgebiet Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen, zugelassen ist und der G-BA Brexucabtagen autoleucel/Tecartus® als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren benennt, würden Vertreter von Gilead Sciences GmbH gerne an der mündlichen Anhörung als Zuhörer teilnehmen [1, 2].	

Literaturverzeichnis

1. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Tecartus 0,4 – 2×10^8 Zellen Infusionsdispersion. Stand der Information: November 2025
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Neues Anwendungsgebiet: Mantelzell-Lymphom, nach ≥ 2 Vorthérapien). 2025. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1295/> [Zugriff: 20.03.2026].

5.3 Stellungnahme der BeOne Medicines Germany GmbH

Datum	25.03.2026
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel/ Breyanzi® IQWiG-Bericht – Nr. 2201 Projekt: A25-153 Version: 1.0 Stand: 10.03.2026 Veröffentlichung: 16.03.2026
Stellungnahme von	BeOne Medicines Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeOne

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die BeOne Medicines Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach § 35a SGB V (2025-12-15-D-1279) für das Anwendungsgebiet des rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK) Inhibitors. Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen: - Therapeutischer Bedarf	
Therapeutischer Bedarf Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (rr) Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK) Inhibitors besteht weiterhin ein sehr hoher therapeutischer Bedarf. Das MCL ist ein seltener, überwiegend aggressiv verlaufender Subtyp der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, der gemäß der Onkopedia-Leitlinie der DGHO häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird und durch eine ungünstige Prognose gekennzeichnet ist [1]. Mit jeder weiteren Therapielinie verschlechtert sich die Prognose der Patienten signifikant, wobei insbesondere nach BTKi-Versagen ein rasches Fortschreiten der Erkrankung und ein deutlich reduziertes Gesamtüberleben beschrieben wird [1, 2]. Zu den aktuell verfügbaren Therapieoptionen gehören konventionelle Chemoimmuntherapien, Stammzelltransplantationen (SZT), zielgerichtete Therapien wie Bruton-Tyrosinkinase Inhibitoren (kovalent, non kovalent), mammalian target of rapamycin (mTOR)-	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: BeOne

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kinase-Inhibitoren und B-cell lymphoma 2 (Bcl-2)-Inhibitoren sowie zelluläre Therapien wie die chimäre Antigenrezeptor-(CAR-T)-Zelltherapien, Immunmodulatoren und bispezifische Antikörper. Insgesamt zeigen Leitlinien konsistent, dass sowohl die Ansprechraten als auch die Dauer des Ansprechens mit jeder weiteren Therapielinie abnehmen, während die Krankheitslast und therapieassoziierte Toxizität zunehmen [1]. Trotz der zahlreichen neuen Therapiemöglichkeiten erleiden Patienten mit rrMCL nach 2 vorherigen Therapien weiterhin häufig einen Rückfall. Die komplexe Pathogenese und die Behandlung von Patienten, bei denen die Krankheit nach einer Therapie mit BTK-/BCL-2-Inhibitoren und CAR-T-Zelltherapie fortschreitet, stellen weiterhin eine große Herausforderung dar. Vor diesem Hintergrund besteht weiterhin eine relevante Versorgungslücke. Leitlinien betonen explizit die Notwendigkeit weiterer Therapieoptionen sowie die Bedeutung innovativer Therapieansätze, unter anderem auch im Rahmen klinischer Studien, um die Behandlungsergebnisse für diese Patientengruppe zu verbessern [1, 3]. Insbesondere für Patienten mit rezidivierter und/oder refraktärer Erkrankung, die sich aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums, zahlreicher Komorbiditäten und des hohen Alters oft in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, besteht ein großer therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Behandlungsmöglichkeiten, um langfristige Remissionen zu erzielen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeOne

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:	

Literaturverzeichnis

1. (DGHO), D.G.f.H.u.M.O.-I., *Onkopedia-Leitlinie Mantelzell-Lymphom*. 2023.
2. al., E.T.A.e., *ESMO Clinical Practice Guideline for lymphomas*. *Ann Oncol*. 2025.
3. (NCNN), N.C.C.N., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. 2026.

5.4 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	26.03.2026
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet.</i> Am 16. März 2026 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) durchgeführt wurde. Der Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors, zugelassen (Verfahren 2025-12-15-D-1279) [1]. Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Pirtobrutinib (Jaypirca®) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG. Pirtobrutinib ist in der Europäischen Union als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt wurden, zugelassen [2].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

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)
	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation Das IQWiG bewertet die vom pU angegebene Patientenanzahl von 105 bis 150 als unterschätzt und begründet dies mit einem angenommenen Anstieg des BTK-Inhibitor-Einsatzes in früheren Therapielinien. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für Pirtobrutinib (Vorgangsnummer 2025-02-15-D-1164) wurde die GKV-Zielpopulation auf Basis einer aktuellen, methodisch robusten Routinedatenanalyse von GKV-Versicherten mit gesicherter MCL-Diagnose hergeleitet [3]. Die Basis der Herleitung bilden Daten des ZfKD und der Landeskrebsregister sowie eine aktuelle Routinedatenanalyse von GKV-Versicherten mit einer MCL-Diagnose zwischen 2015 und 2020. Diese Analyse ergab eine Zielpopulation von 31 bis 103 GKV-Patienten pro Jahr. Die im Pirtobrutinib-Dossier berechnete Spanne stellt aus Sicht von Lilly eine bessere Annäherung an die erwartbare Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation dar. Vorgeschlagene Änderung: Bei der abschließenden Festlegung der GKV-Zielpopulation sollte die auf aktuellen GKV-Routinedaten basierende Herleitung aus dem Pirtobrutinib-Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2025-02-15-D-	Aus den Tragenden Gründen, 2.2, Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S11: Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben liegen die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch aus heutiger Sicht unter Einbezug aktueller Therapieempfehlungen unterschätzt sind, da von einer höheren Patientenzahl mit einer dritten oder vierten Therapielinie ausgegangen wird, die zuvor mit BTK-Inhibitoren behandelt wurden. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

Stellungnehmer: Lilly

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)
	1164) als ergänzende Referenzgröße berücksichtigt werden, da diese den tatsächlichen Versorgungsalltag valide abbildet.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 2201. Lisocabtagen maraleucel (Mantelzell-Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 24.03.2026]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8897/2025-10-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Acalabrutinib_D-1210.pdf
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Pirtobrutinib (Jaypirca®). Stand Januar 2026
3. Lilly Deutschland GmbH. Pirtobrutinib (Jaypirca®) Modul 3A Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzelllymphom, die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)- Inhibitor behandelt wurden; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 24.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8452/2025_02_12_Modul3A_Pirtobrutinib.pdf

5.5 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	02.04.2026
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Hinweis: In dieser Stellungnahme wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Alle Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.</i> Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. März 2026 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die chimäre Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zell Therapie Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) des pharmazeutischen Unternehmers Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 2201) (1). Die Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht Nr. 2201 bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms (MCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors. Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Lisocabtagen maraleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt festgelegt (1): Individualisierte Therapie unter Auswahl von • Bendamustin + Rituximab, • Lenalidomid ± Rituximab, • R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison),	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison), • R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin), • R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab), • Ibrutinib, • Temsirolimus, • Brexucabtagen autoleucel, • Venetoclax, • Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und • Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Entsprechend dieser Festlegung untersuchte das IQWiG die Fragestellung hinsichtlich des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zVT. Aus Sicht des IQWiG liegen hierfür keine geeigneten Daten vor, sodass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Dies steht im Gegensatz zur Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers, der gestützt auf die zulassungsbegründende 1-armige Studie TRANSCEND-NHL-001 und die nicht interventionelle Studie CA0821138 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet (1). Dabei ist zu berücksichtigen, dass Venetoclax als Teil des zVT-Korbs nicht für die Behandlung des MCL zugelassen ist (2). Der Einsatz von Venetoclax im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt daher	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ausschließlich zulassungsüberschreitend (sog. Off-Label-Use). Für die Behandlung dieser Patientengruppe liegen keine durch Fachinformation oder relevante Leitlinien gesicherten Dosierungsempfehlungen vor. Somit ist eine verlässliche Kalkulation von Jahrestherapiekosten für den Einsatz von Venetoclax im MCL nicht möglich. Das IQWiG hat folgerichtig keine Jahrestherapiekosten für Venetoclax berechnet. Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG stimmt dieser Vorgehensweise zu und erachtet es als sachgerecht, für Venetoclax im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Jahrestherapiekosten auszuweisen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
	Entfällt	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lisocabtagen maraleucel (Mantelzell-Lymphom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A25-153. Version: 1.0, Stand: 10.03.2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9412/2026-03-16_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-1279.pdf. [Zugriffsdatum: 24. März 2026].

2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation: Venetoclax, Venclyxto® 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_de.pdf. [Zugriffsdatum: 24. März 2026].

5.6 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.04.2026
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Tobias Herden, Paul Bussilliat

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 16. März 2026 eine Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht. Lisocabtagen maraleucel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines BTK-Inhibitors. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von mehreren Therapieoptionen fest. Der Hersteller zieht für die Nutzenbewertung eine einarmige sowie eine nicht interventionelle Studie gemeinsam heran. Diese Daten seien laut IQWiG nicht geeignet, weshalb der Zusatznutzen nicht belegt sei. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
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 zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur	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)
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:

5.7 Stellungnahme der DGHO und GLA

Datum	7. April 2026
Stellungnahme zu	Lisocabtagen Maraleucel
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GLA German Lymphoma Alliance

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Lisocabtagen Maraleucel (Liso-Cel, Breyanzi®) ist ein weiteres Verfahren zu diesem CAR-T Zellprodukt und ein weiteres Verfahren zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit MCL. Liso-Cel ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Pat. mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (r/r MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie, Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <tr> <th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subgruppe</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> </table>					G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG													
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	Individualisierte Therapie - Bendamustin + Rituximab, - Lenalidomid ± Rituximab, - R-CHOP - VRCAP - R-BAC - R-FCM - Ibrutinib - Temsirolimus - Brexucabtagen autoleucel - Venetoclax - Hochdosistherapie mit allo SZ - Hochdosistherapie mit auto SZT	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	
pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie; Unsere Anmerkungen sind: - Die Behandlung bei Pat. mit r/r MCL erfolgt individualisiert. Sie wird vor allem durch den bisherigen Krankheitsverlauf, die Vortherapien, das Ansprechen auf die Vortherapie und Komorbidität bestimmt. Dem wird die ZVT grundsätzlich gerecht. Allerdings sind dort Arzneimittel aufgenommen, die in dieser Indikation nicht zugelassen sind (Bortezomib, Venetoclax) und Arzneimittel, deren Einsatz nach BTKi-Vortherapie nicht empfohlen wird (Ibrutinib). - Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist TRANSCEND-NHL-001, einer in den USA durchgeführten, einarmigen Phase-I-Studie zur Monotherapie mit Liso-Cel. 88 der 104 eingeschlossenen Pat. erhielten das Präparat.						

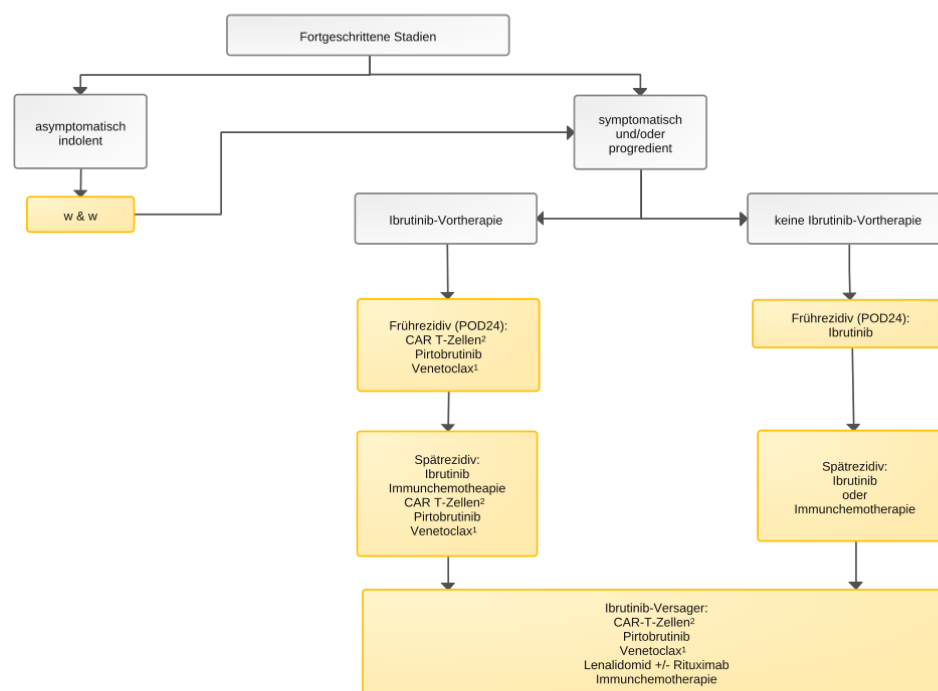
Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Liso-Cel führte in der ITT-Population zu einer Ansprechrate von 70,2% mit einer medianen Überlebenszeit von 19,6 Monaten. Die Überlebensrate nach 4 Jahren lag bei 44,2%. • Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Grad ≥ 3 lag bei 53,4%. Im Vordergrund standen hämatologische Nebenwirkungen. Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines indirekten Vergleichs mit Brexucabtagen Autoleucel aus der Studie ZUMA-2 vor. Hier zeigen sich Vorteile zugunsten von Liso-Cel. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie erhält Liso-Cel den Grad 3 (1 (niedrig) bis 5 - hoch)). • Der Bericht des IQWiG fokussiert auf das Fehlen des direkten Vergleichs mit der ZVT. Der starke und nachhaltige Effekt von Liso-Cel auf die Überlebenszeit wird nicht erfasst. CART-Zelltherapien erweitern das Spektrum der Therapieoptionen beim r/r MCL. Aufgrund des nachhaltigen Effektes auf das progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit gehören sie zum Standard bei Pat., die für diese Therapie geeignet sind. Gegenüber Brexucabtagen Autoleucel hat Liso-Cel den Vorteil einer besseren Verträglichkeit, insbesondere im Hinblick auf die Neurotoxizität.	
2. Einleitung Das Mantelzell - Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt klinisch einen heterogenen, bei einem Teil der Pat. aggressiven Verlauf [1, 2]. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1. Die große Mehrzahl der Pat. wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) [23] bzw. etablierter biologischer Faktoren (blastische Variante, Ki-67, p53-Alteration (Mutationen in PCR oder NGS, Überexpression in der Immunhistochemie) abgeschätzt werden.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Stand des Wissens Die Erstlinientherapie hat sich im letzten Jahr geändert [1, 2]. Die Mehrzahl der Pat. erhält Ibrutinib in der Erstlinientherapie. Für Pat. mit r/r MCL nach einer systemischen Therapie stehen multiple Optionen einschl. des CAR-T Zellproduktes Brexucabtagen Autoleucel zur Verfügung, siehe Abbildung [1]:	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Therapiealgorithmus Rezidiv, Progress oder Refraktärität



Legende:

w&w – abwarten (watch & wait); POD24 – Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren.

¹off label,

²eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Patienten in der Regel erst nach CAR-T-Zellen diskutiert werden.

Stellungnehmer: DGHO, 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 MCL sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Liso-Cel beim rezidierten / refraktären Mantelzell-Lymphom ≥ 2 systemischen Vorthherapien einschl. BTKi									
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴		
TRANSCEND NHL-001	MCL ⁵ , nach ≥ 2 systemischen Vorthherapien einschl. BTK Inhibitor, ITT – Population	-	Liso-Cel	104	70,2 ⁷	9,6	19,6		
Wang et al., 2024 [4]	mit Liso-Cel behandelt	-	Liso-Cel	88	83,1	15,3	18,2		
¹ N – Anzahl Pat.; ² ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ MCL – Mantelzell-Lymphom; ⁶ Ergebnis für neue Therapie;									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: 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 keine für alle Pat. gültige Standardtherapie. Das zeigen die Rückmeldungen aus der Versorgung und Daten aus Registern. Die Therapie erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, Remissionsdauer und Krankheitsdynamik, von Komorbidität und möglichen Nebenwirkungen. Dem wird die ZVT formal gerecht. Allerdings ist einschränkend festzuhalten ist, dass für die Mehrzahl der angeführten Chemoimmuntherapien (R-CHOP, R-FCM, VRCAP, Temsirolimus) und auch die auto-SZT keine ausreichende Evidenzbasis für die Anwendung beim BTKi-exponierten r/r MCL existiert.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.4 ff.: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individualisierte Therapie unter Auswahl von • Bendamustin + Rituximab, • Lenalidomid ± Rituximab, • R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), • VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison),

Stellungnehmer: DGHO, GLA

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)
		• R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin), • R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab), • Ibrutinib, • Brexucabtagen autoleucel, • Venetoclax und • Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation [...]
	4. 2. Studien Basis der frühen Nutzenbewertung ist die nicht-randomisierte, einarmige Phase-I-Studie TRANSCEND NHL-001 mit der Kohorte der MCL-Pat. Aufgenommen wurden Pat. mit rezidiertem und Pat. mit refraktärem MCL, die mindestens zwei Vorbehandlungen erhalten hatten, darunter ein Alkylans, einen BTKi und Rituximab (oder einem anderen Anti CD20-Wirkstoff). Die Studie begann im Januar 2016 und endete im Mai 2024. Darüber hinaus werden im Dossier Daten aus der Studie CA0821138 vorgelegt, einer nicht-interventionellen, retrospektiven, indirekten Studie zum Vergleich von Ergebnissen der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit Liso-Cel versus ZUMA-2 mit Brexucabtagen Autoleucel.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Bewertung: Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie TRANSCEND-NHL-001 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stellungnehmer: 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)
	Das mediane Alter der in TRANSCEND NHL-001 eingeschlossenen Pat. lag bei 68 Jahren. Die mediane Anzahl an Vortherapien betrug 3. 104 Pat. wurden in die Studie aufgenommen, 88 erhielten Liso-Cel. Die Studie wurde in den USA durchgeführt. Der letzte Datenschnitt erfolgte am 16. Mai 2024. Die Daten wurden in Peer Review Journals publiziert [4].	und ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. MAIC-Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich nicht als sachgerecht im Kontext der Nutzenbewertung erachtet. Die indirekten Vergleiche sind insgesamt nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie zu belegen. [...]
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben In TRANSCEND NHL-001 lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 19,6 Monaten. Eine detaillierte Aufstellung der Folgetherapien scheint im Dossier zu fehlen. Die Überlebensrate nach 48 Monaten lag bei 44,2%.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Fazit: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001 vorgelegt. Für einen indirekten Vergleich der Behandlung mit

Stellungnehmer: 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)
		Lisocabtagen maraleucel gegenüber Brexucabtagen autoleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein naiver Vergleich sowie MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator einzelner Studienarme auf Basis der Studien TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2 vorgelegt. Die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001 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 Mantelzell-Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitors, nicht belegt.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

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)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Remissionsrate / progressionsfreies Überleben Die Ansprechrate (ORR) war primärer Endpunkt von TRANSCEND NHL-001. Diese lag bei 70,2% in der ITT-Population, die Rate kompletter Remissionen bei 61,5%. Das progressionsfreie Überleben der Intent-to-treat-Population betrug nach 2 Jahren 36% (95%CI 26%;45%) ohne gesichertes Plateau. Im Dossier sind auch die Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Ansprechen ausgewertet. Hier zeigt sich ein sehr deutlicher Effekt des Ansprechens auf die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Liso-Cel.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Fazit: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001 vorgelegt. Für einen indirekten Vergleich der Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel gegenüber Brexucabtagen autoleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein naiver Vergleich sowie MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator einzelner Studienarme auf Basis der Studien TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2 vorgelegt. Die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001 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 zweckmäßige Vergleichstherapie zu belegen.

Stellungnehmer: 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)
		Daher ist ein Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitors, nicht belegt.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS erhoben. Im Vergleich zum Ausgangsbefund (Baseline) zeigte sich im EORTC QLQ-C30 unter der Behandlung mit Liso-Cel in der Mehrzahl der Symptomskalen eine anhaltende Verbesserung gegenüber Baseline.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Fazit: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001 vorgelegt. Für einen indirekten Vergleich der Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel gegenüber Brexucabtagen autoleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein naiver Vergleich sowie MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator einzelner Studienarme auf Basis der Studien TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2 vorgelegt. Die Ergebnisse der

Stellungnehmer: 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)
		einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001 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 Mantelzell-Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitors, nicht belegt.
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Die Verträglichkeit wurde in TRANSCEND-NHL-001 sowohl bei der Leukapherese, der Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie, der Infusion von Liso-Cel als auch ab Tag 91 nach der Infusion erhoben. Nebenwirkungen traten bei 100% der mit Liso-Cel behandelten Pat. auf, bei 53,4% im CTCAE Grad ≥ 3. Häufigste Nebenwirkungen waren hämatologisch, d. h. Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Ein Cytokine-Release-Syndrom (CRS) trat bei 61% der	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Fazit: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001 vorgelegt.

Stellungnehmer: 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)
	behandelten Pat. auf, bei 1% im Grad 3/4. Therapieabbrüche sind nach der Liso-Cel-Infusion nicht möglich. Fokussiert man auf die im Rahmen einer CAR-T-Zell-Therapie spezifischen und sehr relevanten Nebenwirkungen CRS und ICACNS mit einem Schweregrad von 3 oder höher so sind die Raten 1% und 9%, bewertet als neurologische Events in der Originalpublikation. Dies unterscheidet Liso-Cel - mit der Einschränkung unterschiedlicher Studienzeiträume - von bisher für diese Indikation zugelassenen CAR-T-Zell-Therapien.	Für einen indirekten Vergleich der Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel gegenüber Brexucabtagen autoleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein naiver Vergleich sowie MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator einzelner Studienarme auf Basis der Studien TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2 vorgelegt. Die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001 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 Mantelzell-Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitors, nicht belegt.

Stellungnehmer: 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. 4 Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG beschränkt sich im Wesentlichen auf die Feststellung, dass für die vergleichende Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt.	
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. Diese wurden jetzt durch eine Skala für hämatologische Neoplasien erweitert. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der European Hematology Association (EHA) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Liso-Cel anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor. ESMO-MCBS:H Liso-Cel [5] 3	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: 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)
	6. Kombinationstherapie Liso-Cel wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Aus den Tragenden Gründen, 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, S.29: [...] <u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> <u>Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors</u> 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

Stellungnehmer: 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)
		– 70 × 10 ⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: April 2026
	7. Diskussion Die Prognose von Pat. mit MCL hat sich in den letzten Jahren verbessert. Eine wichtige Rolle spielen dabei die BTK-Inhibitoren, zunächst eingesetzt beim rezidierten/refraktären MCL und dann in der Erstlinientherapie. Eine weitere wichtige Rolle spielen die CAR-T Zellen. Hier ist jetzt Liso-Cel als zweites Produkt zugelassen. Liso-Cel führte in der einarmigen Zulassungsstudie zu hohen Remissionsraten und vor allem zu lang anhaltender Wirksamkeit. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind vor allem diese Punkte zu diskutieren: <u>Patientenpopulation</u> Liso-Cel ist für die Therapie von Pat. nach mindestens 2 systemischen Vortherapien, darunter einem BTKi, zugelassen. Darin unterscheidet es sich nicht von dem ebenfalls zugelassen CAR-T Zellprodukt Brexucabtagene Autoleucel [3]. Angesichts der hohen Wirksamkeit der CAR-T Zellen ist konzeptionell ein Risiko-adaptiertes Therapiekonzept mit frühem Einsatz bei Pat. mit Refraktärität oder frühem Rezidiv sinnvoll.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Fazit: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001 vorgelegt. Für einen indirekten Vergleich der Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel gegenüber Brexucabtagen autoleucel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein naiver Vergleich sowie MAIC-Analysen ohne Brückenkompator einzelner Studienarme auf Basis der Studien TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2 vorgelegt. Die Ergebnisse der einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001 sind für die

Stellungnehmer: 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)
	<u>Vergleich mit anderen Therapieformen</u> Ergebnisse direkt vergleichender Studien fehlen. Der indirekte Vergleich des pharmazeutischen Unternehmens mit den Daten von ZUMA-2 ist interessant. Hier ergeben sich Hinweise auf Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zugunsten von Liso-Cel. Kritisch ist hier anzumerken, dass die Standardisierung der Prophylaxe und frühen Therapie von Nebenwirkungen in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht hat [7]. Liso-Cel erweitert das Spektrum der Therapieoptionen beim r/r MCL. Aufgrund des vergleichsweise günstigen Effektes auf die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit gehört es zum Standard bei Pat., die für diese Therapie geeignet sind.	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 Mantelzell-Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitors, nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, Juni 2023.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Jerkemans M, Aurer I, Campo E et al.: EHA-EU MCL network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. Hemasphere 9:e70233, 2025. DOI: [10.1002/hem3.70233](https://doi.org/10.1002/hem3.70233)
3. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 111:558-565, 2008. DOI:[10.1182/blood-2007-06-095331](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095331)
4. Wang M, Siddiqui T, Gordon LI et al.: Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. J Clin Oncol 42:1146-1157, 2024. DOI: [10.1200/JCO.23.02214](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02214)
5. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#)
6. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2020;382(14):1331-1342. DOI:[10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347)
7. [CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen — Onkopedia](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Lisocabtagen maraleucel (D-1279)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. April 2026
von 11:49 Uhr bis 12:36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau MacDonald

Frau Hofmann-Xu

Herr Dr. Kirschner

Frau Pohl

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

Herr Prof. Dr. Dreyling

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **German Lymphoma Alliance (GLA):**

Herr Prof. Dr. Heß

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dr. Gräfin von Pfeil

Herr Dr. Finzsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeOne Medicines Germany GmbH:**

Herr Grubert

Herr Stender

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Blendinger

Frau Dr. Bienert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Jenseit

Frau Zumkeller

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:49 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Einen schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen am heutigen sonnigen Montagmorgen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie ganz herzlich.

Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel und vertrete heute Herrn Professor Hecken. Ich bitte zunächst um Entschuldigung, dass wir uns etwas verspätet haben, aber wir wollen in allen Anhörungen immer die Gelegenheit geben, alle relevanten Aspekte zu erläutern. Dann kann es leider passieren, dass wir den Zeitplan nicht ganz einhalten. Aber ich hoffe, Sie haben dafür Verständnis, und wir werden Ihnen genauso alle Möglichkeit geben, das hier zu diskutieren, was zu diskutieren ist.

Es geht heute um den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel. Der Wirkstoff wird angewandt zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitors. Grundlage dieser Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie die Ergebnisse der IQWiG-Nutzenbewertung vom 10. März 2026. Für diese Anhörung wurden schriftliche Stellungnahmen eingereicht von Bristol-Myers Squibb GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der German Lymphoma Alliance sowie von AbbVie Deutschland GmbH, BeOne Medicines GmbH, Gilead Sciences GmbH und Lilly Deutschland sowie vom vfa, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir werden für die heutige Anhörung ein Wortprotokoll führen, und dafür ist es erforderlich festzustellen, wer an der Anhörung teilnimmt. Das werde ich jetzt erfassen. Ich rufe Sie jeweils auf und bitte Sie zu bestätigen, dass Sie anwesend sind. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau MacDonald, Frau Hofmann-Xu, Herr Dr. Kirschner und Frau Pohl, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Dreyling und Herr Professor Dr. Wörmann, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Heß, für Gilead Sciences Frau Dr. Gräfin von Pfeil und Herr Dr. Finzsch, für BeOne Medicines Germany Herr Grubert und Herr Stender, für Lilly Deutschland Frau Blendinger und Frau Dr. Bienert

(Frau Dr. Bienert, Lilly Deutschland: Ich muss meine Kollegin leider entschuldigen.)

– das ist in Ordnung, danke sehr –, für AbbVie Deutschland Frau Jenseit und Frau Zumkeller sowie für den vfa Herr Bussilliat.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich eine Ergänzung machen, Herr Niemann?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bei uns ist auch die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation beteiligt, weil es hier um ein CAR-T-Zellprodukt geht. Das war eigentlich letzte Woche so kommuniziert, und deshalb ist Herr Professor Dreger dabei. Ich hoffe, dass das jetzt nicht zur Verwirrung führt, aber inhaltlich ist das für uns höchst relevant, weil das genau die Gruppe ist, um die es hier geht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Grundsätzlich ist das in Ordnung, in meinen Papieren steht das nicht. Aber ich denke, das bekommen wir so spontan hin. Man muss bei aller

verwaltungstechnischen Korrektheit ein letztes Maß an Flexibilität erhalten. Wenn mir die Kollegen hier nicht etwas anderes signalisieren, bin ich der Meinung, dass das so in Ordnung ist. Sagen Sie den Namen bitte noch einmal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Professor Dreger aus Heidelberg. Das ist der, der gerade höflich in die Kamera winkt.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Hallo.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Dann winke ich zurück. Einen schönen guten Morgen! – Danke für den Hinweis. Ist sonst noch jemand dabei, der nicht angemeldet ist? – Das ist nicht der Fall. Dann noch einmal die Nachfrage, ob das okay ist. – Ja. Dann starten wir jetzt, und ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau MacDonald (BMS): Das mache ich, Herr Niemann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte, Frau MacDonald.

Frau MacDonald (BMS): Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, zur Nutzenbewertung des zweiten BMS-Präparats Stellung zu nehmen, nämlich Lisocabtagen maraleucel, kurz Liso-Cel. Liso-Cel ist bereits in mehreren Anwendungsgebieten zugelassen und hat sich in der Versorgung der jeweiligen Lymphomentitäten etabliert. Heute sprechen wir nun über das neue Anwendungsgebiet des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie einschließlich eines Bruton-Tyrosin-Kinase-Inhibitors, kurz BTKI.

Zunächst möchte ich Ihnen aber das heute anwesende BMS-Team vorstellen: Das ist einmal Frau Karla Pohl aus dem Bereich Market Access, Frau Liping Hofmann-Xu aus der Biostatistik und Herr Dr. Andreas Kirschner aus der medizinischen Abteilung. Mein Name ist Esther MacDonald, und ich leite den Bereich Market Access für die Hämatologie bei BMS.

Bevor ich zu den relevanten Punkten aus der aktuellen Nutzenbewertung von Liso-Cel komme, möchte ich kurz auf die vorherrschende Therapiesituation im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet eingehen. Das Mantelzell-Lymphom ist eine seltene, meist aggressiv verlaufende B-Zell-Neoplasie mit einer insgesamt schlechten Prognose. Besonders ungünstig ist die Situation für Patientinnen und Patienten, die nach mehreren Therapielinien und insbesondere nach Versagen eines BTKI einen Progress oder eine Refraktärität entwickeln. Vor der Einführung der CAR-T-Zelltherapie standen für diese Patientengruppe nur sehr begrenzt wirksame Therapieoptionen zur Verfügung. Belastbare Daten, insbesondere nach BTKI-Versagen, lagen praktisch nicht vor. Das Gesamtüberleben betrug dementsprechend nur wenige Monate.

Ein therapeutischer Durchbruch konnte erstmals durch die EU-Zulassung der CAR-T-Zelltherapie Brexucabtagen-Autoleucel, kurz Brexu-Cel, erreicht werden. Mittlerweile hat sich die CAR-T-Zelltherapie im deutschen Klinikalltag für geeignete Patientinnen und Patienten nach vorangegangener BTKI-Therapie als Standard etabliert. Entsprechend empfehlen die Leitlinien unter anderem der British Society for Haematology eine frühzeitige Vorstellung der Patientinnen und Patienten im CAR-T-Zentrum, um ihre Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu prüfen. Als bisher einzige zugelassene CAR-T-Zelltherapie im Anwendungsgebiet stellt somit Brexu-Cel die einzige Therapieoption für die CAR-T-geeigneten Patientinnen und Patienten dar und sollte daher aus unserer Sicht auch die alleinige zVT für Liso-Cel abbilden. Trotz dieses etablierten Therapiestandards besteht jedoch weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet angesichts des herausfordernden Sicherheitsprofils von Brexu-Cel insbesondere für neue CAR-T-Zelltherapien.

Damit möchte ich nun zur vorliegenden Evidenz und zur therapeutischen Bedeutung von Liso-Cel für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet kommen. Die einarmige

Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 zeigt, dass Liso-Cel bei einmaliger Gabe hohe Ansprechraten, tiefe Remissionen und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt, auch bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisikomerkmale. Gleichzeitig weist Liso-Cel das bekannte und sehr gut handhabbare Sicherheitsprofil auf. Auch die besonders relevanten CAR-T-assoziierten Nebenwirkungen wie das Zytokinfreisetzungssyndrom sowie die neurologische Toxizität treten mit niedrigen Raten auf.

Die von uns vorgenommene Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Liso-Cel gegenüber der zVT Brexu-Cel basiert auf dem adjustierten indirekten Vergleich der TRANSCEND-NHL-001-Studie mit der ZUMA-2-Studie, den wir im Dossier ausführlich dargestellt haben. Dieser stellt aus unserer Sicht die bestverfügbare Evidenz für die Ableitung eines Zusatznutzens dar. In diesem indirekten Vergleich von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel konnten eine vergleichbare Wirksamkeit sowie konsistente und statistisch signifikante Vorteile in allen untersuchten Verträglichkeitsendpunkten gezeigt werden. Besonders hervorzuheben sind das schwere Zytokinfreisetzungssyndrom sowie die schwere neurologische Toxizität, für die sogar ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet werden konnte, teilweise sogar in einer Größenordnung, die als dramatischer Effekt zu bewerten ist. Diese Ergebnisse zeigen sich ebenfalls im naiven Vergleich ohne Adjustierung der Studienpopulationen.

Aufgrund der größeren Konsistenz der beobachteten Vorteile in der Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit ist der dargestellte indirekte Vergleich trotz der bekannten methodischen Limitationen ausreichend robust, um für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel einen Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß abzuleiten. Liso-Cel ergänzt somit die Therapielandschaft für CAR-T-geeignete Patienten um eine wirksame und gleichzeitig besser verträgliche CAR-T-Zelltherapie und adressiert den weiterhin hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet des Mantelzell-Lymphoms. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und wir stehen nun für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich beginne mit einer Frage an die Kliniker zu dieser Waage der verschiedenen Optionen. Mit Lisocabtagen maraleucel ist jetzt die zweite CAR-T-Zelltherapie mit einer Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbar. In Ihrer schriftlichen Stellungnahme gehen Sie darauf ein, dass sich Hinweise auf Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zugunsten von Lisocabtagen maraleucel im indirekten Vergleich mit Brexucabtagen Autoleucel ergeben. Wie schätzen Sie insgesamt den Stellenwert von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Brexucabtagen Autoleucel und den weiteren Behandlungsoptionen im hier in Rede stehenden Krankheitsgebiet ein? Bitte, Herr Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Es stellt sich so dar, dass wir mit Brexu-Cel schon geraume Zeit Erfahrung haben, auch in der Real World. Die Zulassung zumindest in Europa für Liso-Cel in diesem Anwendungsgebiet liegt erst sehr kurz zurück. Deshalb sind entsprechende Daten kaum verfügbar. Wir könnten sagen, dass sich die Daten aus der Zulassungsstudie ZUMA-2 für Brexu-Cel in der Real World ziemlich gut haben reproduzieren lassen, allerdings mit dem kleinen Pferdefuß, dass wir bisher kein Plateau erkennen, sprich: eine kurative Therapie liegt uns damit nicht vor. Es wurde eben von Frau MacDonald angesprochen, nach BTKI-Versagen in der dritten Linie sind die therapeutischen Möglichkeiten aus dem alten Fundus sehr begrenzt, die hier zwar als zweckmäßige Vergleichstherapien angeführt sind, für die es aber in diesem Setting eigentlich gar keine Evidenz gibt. Die Evidenz rührt aus Zeiten eher in der dritten Linie, wenn man überhaupt ankam, BTKI nicht vorweg gegeben worden waren. Das trifft insbesondere für die autologe Stammzelltransplantation zu. Insofern würde ich hier dem pharmazeutischen Unternehmer beipflichten, dass die einzig relevante zweckmäßige Vergleichstherapie das Brexu-Cel wäre.

Aus der Zulassungsstudie ergibt sich hier ein Nutzeneffekt, der sich nicht ganz so an das anschließt, was wir mit Brexu-Cel gesehen haben, wobei man sagen muss, dass die Populationen deutlich unterschiedlich waren, weshalb allein aus diesen Daten, denke ich,

keine robusten Vergleiche abgeleitet werden können. Was wir aber sowohl aus der Zulassungsstudie oder aus den Zulassungsstudien als auch aus den Real-World-Daten, vor allem beim Liso-Cel jenseits des Mantelzell-Lymphoms wissen, ist, dass die Verträglichkeit, gerade was die Neurotoxine betrifft, und das sind bei der Zielpopulation durchweg ältere Patienten, dann doch gerne mal ein größeres Problem ist, dass diese beim Liso-Cel, mag man nun von diesen herbeigerechneten Vergleichen studienübergreifend halten, was man will, aber das spiegelt schon die Erfahrungen im klinischen Alltag wider, auch das, was in Studien und Real-World-Analysen jenseits des Mantelzell-Lymphoms dokumentiert ist, dass wir hier durchaus einen Vorteil sehen, weshalb wir das zusätzliche Angebot von Liso-Cel jetzt neben Brexu-Cel durchaus als Bereicherung des therapeutischen Arsenalns auffassen würden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich kann dem Kommentar von Herrn Dreger nur zustimmen. Das mit dem direkten Wirksamkeitsvergleich ist schwierig, weil es zwei unterschiedliche Studien sind. Da, das muss man ehrlicherweise sagen, schneidet das Brexu-Cel besser ab, aber wie gesagt, es sind unterschiedliche Patientenpopulationen. Ich will aber auf etwas anderes hinaus. Dieser Unterschied in der Toxizität ist klinisch relevant. Wir haben ähnlich wie andere wahrscheinlich auch Patienten gehabt, die nach Brexu-Cel auf der Intensivstation gelandet sind, und ähnlich wie bei den anderen Lymphom-Entitäten ist das eine sinnvolle Bereicherung, weil wir auch bei anderen Lymphom-Entitäten, DLBCL usw. letztendlich nach Patientenprofil entscheiden, welches Produkt einzusetzen ist. Das heißt, ja, für uns ist das eine deutliche Bereicherung, weil wir auch über eine Erkrankung des älteren Mannes sprechen, Median in der Größenordnung von 70 bis 75 Jahren, und da sind diese Nebenwirkungen hochrelevant.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dreyling. – Herr Professor Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Es ist sehr viel gesagt, ich muss es nicht wiederholen. Ich glaube, der besondere Stellenwert ist eigentlich in dem Bereich, wo im Moment Brexu-Cel eine geringe Rolle spielt. Das sind die sehr alten Patienten, da wäre man zurückhaltend gewesen. Da ist es sicherlich eine Option, da ist der Vergleich zu anderen Therapien noch am ehesten zu ziehen. Gerade bei Älteren kam oft Pirto zum Einsatz, wenn man Brexu nicht mehr verwandt hat. Ich glaube, in den Jüngeren ist der erste Blick auf die Daten so, dass quasi, wenn man die klinischen Vergleichsdaten nebeneinander legt, die Effektivitätsdaten nicht ganz vergleichbar sind, die Tolerabilität in dem Vergleich besser aussieht, sodass wir hier insgesamt mit der Kombination beider Präparate sicherlich eine bessere Abdeckung der Gesamtpopulation erreichen werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Heß. – Frau Johner vom IQWiG, bitte.

Frau Johner: Ich würde gerne diesen indirekten Vergleich, den wir vom Hersteller vorgelegt bekommen haben, aus methodischer Sicht einordnen. Es handelt sich hierbei um eine sogenannte MAIC-Analyse ohne Brückenkomparator. Einmal ganz abgesehen davon, dass dieser indirekte Vergleich tatsächlich nur gegenüber Brexucabtagen vorliegt, also nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, sind solche Analysen keine adäquate Möglichkeit der Confounder-Kontrolle und somit auch keineswegs ein robuster indirekter Vergleich. Sie haben diese Analysen als „bestverfügbare Evidenz“ bezeichnet. Das ist ein Begriff, den wir in letzter Zeit immer häufiger hören. Die zentrale Frage, die sich stellt, ist nicht, inwieweit die Evidenz die bestverfügbare ist, sondern inwieweit die Evidenz dafür geeignet ist, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten, und das ist hier leider aufgrund der gravierenden methodischen Mängel nicht der Fall.

Was die Ergebnisse der Studie angeht: Sie haben darauf hingewiesen, dass sich konsistent bei den Nebenwirkungen Vorteile gezeigt hätten. In einer relevanten Größenordnung haben sich Vorteile allerdings wirklich nur für ein einzelnes spezifisches UE, nämlich das Zytokin-Release-Syndrom, gezeigt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Johner, für diese Einschätzung. – Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Professor Dreger. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ich wollte noch einmal auf den Punkt zurückkommen, den ich eben gemacht hatte, nämlich dass die vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien hier nicht greifen, weil es für diese zweckmäßigen Vergleichstherapien in dem Setting, von dem hier die Rede ist, nämlich dritte Therapielinie nach Versagen von BTKI, eigentlich keine Daten gibt. Es gibt keine Daten zur autologen Stammzelltransplantation nach BTKI-Versagen, die auch nur annähernd in die Nähe von belastbarer Evidenz kommen, und von den anderen Therapien ganz zu schweigen. Deshalb, glaube ich, kann man diese Forderung nicht wirklich erfüllen, die Frau Johner eben ansprach und bei dem Dokument als Defizit ausgemacht hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Für den pharmazeutischen Unternehmer Frau Hofmann-Xu, bitte.

Frau Hofmann-Xu (BMS): Ich möchte zu Ihrem Kommentar, Frau Johner, noch etwas aus der Firmensicht erläutern. Aus unserer Sicht, wie Frau MacDonald in ihrem Eingangsstatement erläutert hat, ist Brexu-Cel die einzige zVT. Deshalb haben wir nur gegenüber unserer einzigen zVT den Zusatznutzen abgeleitet, und wir haben in unserer Situation die Herausforderung, dass sowohl vom Liso-Cel als auch vom Brexu-Cel nur einarmige Studien vorliegen. Deshalb ist ein indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator die einzige, aber hier auch die beste mögliche Methode, die man umsetzen konnte. Auf der Basis dieser Methode, auf dem indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator, konnten wir über alle Analysen hinweg eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen den beiden CAR-T nachweisen. Zur Verträglichkeit konnten wir wirklich robuste und konsistente statistisch signifikante Effekte zugunsten von Liso-Cel nachweisen. Das schwerwiegende Zytokinsyndrom ist eine relevante Nebenwirkung der CAR-T. Wie Sie angesprochen haben, Frau Johner, konnten wir hier unabhängig von dem MAIC, von der Adjustierung, von allen methodischen Prozessen einen signifikanten Vorteil sehen, der sogar als dramatischer Effekt einzustufen ist. Das möchte ich aus der Firmensicht weitergeben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Hofmann-Xu. – Frau Wernecke vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Wernecke: Ich hätte zu beiden Punkten eine Rückfrage und würde mit der zVT anfangen. Ich habe jetzt zumindest bei Herrn Heß herausgehört, dass man eventuell bei den älteren Patienten mit Brexu-Cel etwas vorsichtig sein würde. Ich würde gerne dazu nachfragen. Gibt es Patienten, die nicht für die CAR-T-Zelle infrage kommen, und welche Therapieoptionen kommen für diese noch infrage?

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Da ich das gesagt habe, kann ich vielleicht kurz darauf antworten. Es ist so, dass wir insgesamt mit den CAR-T-Zellprodukten in der Breite die letzten fünf bis sieben Jahre Erfahrung gesammelt haben. Initial war das Argument, es gibt kein oberes Alterslimit, und das haben wir auch so in den klinischen Alltag getragen. Ich glaube, es ist fair, und Herr Dreger und Herr Dreyling werden mir zustimmen, dass wir unsere Erfahrungen gemacht haben. Patienten mit Komorbiditäten und ab dem Alter 75 plus, respektive vielleicht schon ab 70 plus, waren herausfordernd mit Brexu-Cel zu behandeln. Das hat dazu geführt, dass man in diesem Patientenkollektiv gerade mit der aufkommenden Verfügbarkeit einer Substanz wie Pirtobrutinib, das hatten wir kürzlich in der Diskussion, durchaus eine alternative Therapieoption hatte und eher gesagt hat, man behandelt den Patienten damit.

Hier ist es jetzt so, dass die Anwendbarkeit von Liso-Cel, und das ist das, was man aus dem Bereich Diffuse Large Cell Lymphoma weiß, diese strenge Altersproblematik nicht so vorhanden zu sein scheint. Das heißt, man würde hier auch bei Patienten 75 bis 80 Jahre zumindest im Einzelfall die Entscheidung prüfen müssen, ob es Liso-Cel oder zum Beispiel Pirtobrutinib ist. Es ist aber insgesamt immer noch eine relativ kleine Population an Patienten,

weil naturgemäß viele Patienten im Alter weitere Komorbiditäten haben, die einen dann sowieso von diesen Therapieverfahren ausschließen. Das wäre aber die klassische Gruppe, wo wir Brexu-Cel zumindest in unserem Hause sehr zurückhaltend eingesetzt haben. Ich weiß nicht, Martin und Peter, ob ihr das irgendwie anders seht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Viel hinzuzufügen habe ich nicht. In der Tat ist es so, dass wir zwar 80-Jährige und älter mit verschiedenen CAR-T-Zellprodukten behandeln können, aber da die individuellen Profile, insbesondere der Neurotoxizität, das CRS wird zwar immer stark betont, ist aber letztlich doch eine Komplikation, die wir meistens unter stationären Bedingungen sehr gut einfangen können. Die Neurotoxizität dagegen lässt sich häufig gut einfangen, aber macht gerade bei den älteren Patienten zusätzliche Komplikationen, sei es infektiologischer Art durch die sehr hohen Steroiddosen, die von den Älteren nicht toleriert werden, sei es, dass andere hirnganische Veränderungen, die vielleicht irgendwo im Verborgenen noch schlummerten, dann doch etwas stärker hervortreten als einem lieb ist. Das sind Dinge, die wir mit dem anderen Produkt schon gesehen haben, weshalb wir, wie gesagt, da können wir ja nur aus den anderen Anwendungsgebieten und aus den publizierten Daten extrapolieren, doch froh sind um Produkte, die an dieser Stelle weniger Toxizität aufweisen, und das tun diese ... (akustisch unverständlich) wie BiCo-stimulatorischen Domäne, die seltenen Produkte, zu denen Liso-Cel gehört, aber Brexu-Cel nicht, eben doch. Vor dem Hintergrund ist es eine Bereicherung, die das Anwendungsspektrum in dieser doch vulnerablen Population verbreitert, von der wir hier reden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dreger. – Frau Wernecke, ist die Frage beantwortet oder haben Sie eine weitere?

Frau Wernecke: Die Frage zur zVT ist beantwortet. Ich hätte zu den Nebenwirkungen eine Rückfrage. Wir haben aus den letzten Anhörungen zu den CAR-T-Zellen mitgenommen, und Sie haben es selber gesagt, dass es seit der Einführung von Brexu-Cel eine gewisse Lernkurve gab, wie man mit diesen Nebenwirkungen umzugehen hat. Daher würde uns interessieren, ob Sie die Vorteile, die dieser indirekte Vergleich zeigen würde, in dem Ausmaß in der Praxis erwarten würden oder wie Sie das einschätzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte dazu antworten? – Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich möchte das noch einmal bestärken. Das entspricht dem, was die Kollegen und ich vorher gesagt haben. Punkt 1: Es gibt keine gleichwertigen Alternativen zu den immunologischen Therapien in dieser Situation, BTKI-Failures. Alle anderen Therapien sind deutlich kürzer wirksam, sodass Brexu-Cel der adäquate Vergleichsarm ist.

Zweitens. Auch wir haben schwerste neurologische Nebenwirkungen im Sinne eines ICANS gesehen, die intensivpflichtig waren. Von daher ist es bei uns de facto jetzt so, dass wir Patienten nach dem Vorabprofil, Risikoprofil einschätzen. Ich habe schon gesagt, Mantelzell-Lymphom, typische Erkrankung des älteren Mannes, und da ist so etwas häufiger eine Vulnerabilität. Man tut sich ein wenig schwer. Die Frage war, ob man da ganz klar ein Limit der CAR-T-Zellverträglichkeit mit einem grenzwertigen Alter oder sonst was angeben kann. Da gibt es eine Tendenz, aber man tut sich schwer, ein striktes Grenzalter zu definieren. Aber ganz klar, Patienten, die für solche neurologischen Nebenwirkungen vulnerabel sind, und das sind die älteren, speziell Männer, Mantelzell-Lymphom, die große Mehrheit sind Männer, profitieren von dem besser verträglichen Präparat. Deshalb haben wir das bei uns in unserem Zentrum entsprechend so umgestellt, dass wir differenziert zwischen den beiden Produkten auswählen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Professor Heß, Sie haben Sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Ich glaube, grundsätzlich muss man sagen, insgesamt haben wir eine Lernkurve im System. Wir vergleichen auch zwei sequenzielle Dinge hintereinander. Als Brexu-Cel kam, war insgesamt die Erfahrung noch weniger gut ausgedehnt. Wir haben uns heute besser aufgestellt, sodass wir mit den Nebenwirkungen schon anders umgehen. Nichtsdestotrotz bleibt es genau so, wie Herr Dreyling gesagt hat, dass wir erwarten, mit dem heute diskutierten Präparat weniger Nebenwirkungen für die vulnerable Gruppe zu sehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Heß. – Frau Wernecke, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Wernecke: Die ist beantwortet. Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, KBV, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar zum zukünftigen Stellenwert von Brexucabtagen im Anwendungsgebiet, weil vielleicht Patienten in einem besseren allgemeinen Zustand von weniger Nebenwirkungen profitieren. Der pharmazeutische Unternehmer hat postuliert, dass sich auf der Basis seiner Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit keine Unterschiede zeigen würden, sondern praktisch nur die Vorteile bei den Nebenwirkungen für Liso-Cel zum Tragen kämen. Meine Frage ist: Wird dann Brexu-Cel zukünftig von Liso-Cel tendenziell verdrängt werden, bzw. auf welcher Basis nehmen Sie die bessere Wirksamkeit von Brexu-Cel gegenüber Liso-Cel an?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Das ist bisher nur eine Vermutung, die unbestätigt ist. Oder wir vermuten, dass es eigentlich keinen Wirksamkeitsunterschied gibt, weil wir das in anderen Lymphombereichen auch nicht sehen, wo vielleicht Brexu-Cel direkt nicht, aber das Schwesterpräparat, das Axi-Cel – Das ist eigentlich dasselbe Produkt, nur der Herstellungsschritt beim Brexu-Cel sieht noch eine vorherige B-Zell-Depletion vor. Da sehen wir eigentlich keine Wirksamkeitsunterschiede. Die großzelligen B-Zell-Lymphome, um die geht es hier vor allem, haben auch eine andere Biologie, sodass wir das nicht unbedingt erwarten würden. Gleichwohl kann man es nach dem aktuellen Stand der Evidenz nicht ausschließen, weil wir wirklich nur Zulassungsdaten haben, Daten aus der Zulassungsstudie und nichts anderes. Da ist die Datenbasis beim Tecartus viel breiter. Das könnte uns Stand jetzt letztlich dahin gehend bei der Entscheidungsfindung beeinflussen, dass wir, weil es aufgrund der nur sehr schmalen Datenbasis noch eine gewisse Wirksamkeitsunsicherheit gibt, trotz der auch bei jüngeren Patienten relevanten Verträglichkeitsvorteile für das Liso-Cel beim Brexu-Cel bleiben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Das ist sehr schwierig, weil wir zwei Studien nebeneinander halten, die jetzt über Instrumente miteinander verglichen werden. Wenn man allerdings das Argument des Vergleichs der Nebenwirksamkeit gelten lässt, dann muss man sich die Wirksamkeit einmal nüchtern anschauen. Wenn man die puren Daten anschaut, dann wirkt das so, als wären die Daten besser. Das ist kein statistischer Vergleich, aber das ist genau das, was Herr Dreger sagt. Wir müssen im Verlauf prüfen, ob die Ergebnisse im Alltag wirklich gleichwertig sind. Unter der Maßgabe der puren Daten wäre eine Strategie aus unserer Sicht irgendwie für die rational, die es aushalten, erst einmal das mit den höheren oder den längeren Ansprechraten verzeichnete Medikament einzusetzen, und für die Fragilen das andere, weil man es ihnen sonst vorenthalten würde. Da ist eine Evidenzlücke, die wir im Moment noch haben, die lässt sich aus den Daten nicht lösen. Klar ist, es ist sehr schwierig, aus einer Studie allein zu behaupten, das ist so oder so. Aber wenn man das für die Nebenwirksamkeit nimmt, dann muss man es ein wenig auch für die Wirksamkeit annehmen, und das wäre zumindest in unserer klinischen Entscheidungsfindung heute noch ein Argument, das wir ins Kalkül für die Auswahl der Medikamente ziehen würden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Ich kann nur ergänzen: Die Frage kann man nicht klar beantworten. Sie haben gefragt, ob das eine Produkt das andere verdrängen wird. Das wissen wir heute noch nicht, weil wir genau in der gleichen Falle sind, dass wir nur die Daten haben, die wir haben, und nach bestem Wissen und Gewissen vergleichen. Es ist schon gesagt worden, die Wirksamkeit ist etwas unterschiedlich zugunsten vom Brexu, ganz klar. Aber das sind genau die Dinge, wo wir sagen, gut, da brauchen wir Real-Life-Daten, und die werden wir genauso wie beim Brexu-Cel auch für das Liso-Cel bekommen und je nach Aussehen dieser Daten in unseren Einsatz adaptieren, sodass wir sagen können, gut, gegenüber den Patienten, wo wir uns Brexu-Cel nicht trauen, ist die Verbesserung mit dem Liso-Cel ein Quantensprung. Wenn Sie sagen Head-to-Head, wie sehen die beiden aus, da müssen wir wahrscheinlich passen. Wie gesagt, bis jetzt sehen die beiden Wirksamkeitsdaten für Brexu-Cel günstiger aus, aber es gibt auch bei dieser Serie manche Merkwürdigkeiten, sagen wir einmal so.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Jantschak, das kann man nicht genau beantworten. Ist es ausreichend beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Noch eine Rückfrage: Das heißt also, zukünftig, mittelfristig, wird das Anwendungsgebiet faktisch rezidiert, refraktär dominiert dann von faktisch drei Substanzen, also Brexu-Cel, Liso-Cel dann für die etwas Fragileren und Pirtobrutinib.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurze Bemerkung zu dem von eben: Wir sind natürlich geprägt durch die Diskussion mit Ihnen hier. Wir haben ähnliche Diskussionen beim großzelligen Lymphom geführt. Da gab es am Anfang drei CAR-T-Zellprodukte, und dann gab es schließlich randomisierte Studien dazu, die unterschiedliche Ergebnisse hatten, die nicht völlig identisch und auch nicht ganz vorhersehbar waren. Die Antwort auf Herrn Jantschak: Nein, so einfach ist die Welt nicht. Wir haben die bispezifischen Antikörper obendrein. Das heißt, das Feld ist noch etwas größer. Übrigens kommt jetzt auch noch ein BCL-2-Inhibitor. Er ist gerade in der Bewertung für die EU-HTA-Bewertung, eines der ersten Präparate. Das heißt, es kommt noch ein weiteres Präparat für die rezidierte Situation dazu.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Nur ergänzend zur letzten Bemerkung von Herrn Jantschak mit dieser Dreifaltigkeit Brexu-Cel, Liso-Cel und Pirtobrutinib: Pirtobrutinib fällt da sicher ab, was die Wirksamkeit angeht. Herr Dreyling hat es eben anklingen lassen, weil wir da bei den BTKI-Versagern, das sind in der Regel Patienten, die nicht mehr darauf ansprechen, keine wirklich tragfähigen längeren Krankheitskontrollphasen sehen, auch in der Tiefe nicht, sodass wir bei Patienten, bei denen wir aus Patienteneignung alles drei machen könnten, sicher eher in der dritten Linie nach BTKI-Versagen bei den CAR-T-Zellen wären. Ich weiß nicht, wie es in München und in Mainz ist, aber ich kann mir nicht vorstellen, dass es da groß anders ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dreger. – Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Absolut dito. Nur noch als Ergänzung: Bald wird ein sogenannter BTKI-Degrader in die Zulassung kommen, da sind mehrere in der Testung. Das Feld wird weiter größer, aber im Moment ist es eine Dichotomie. Die Immuntherapie ist weit vorne, und die anderen Substanzen kommen dann zum Zuge, wenn man CAR-T-Zellen nicht einsetzen kann oder als Bridging zu CAR-T-Zellen.

Herr Dr. Niemann: Danke schön, Herr Dreyling. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, PatV, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Es ist deutlich geworden, welchen Stellenwert die neuen Optionen haben. Nur noch einmal, um es auf den Punkt zu bringen: Diese ganzen Chemoimmuntherapie-

Optionen oder auch Optionen wie R² oder Venetoclax oder autologe und allogene Stammzelltransplantation sind im Prinzip alle vom Tisch. Ist das richtig? Ich rede jetzt vor allem von den Patienten, die für Brexu-Cel nicht infrage kommen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Holtkamp. – Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Frau Holtkamp, vom Tisch wäre vielleicht etwas drastisch ausgedrückt, insbesondere was die allogene Stammzelltransplantation betrifft. Bei solchen Patienten, die für CAR-T-Zellen infrage kommen mussten, dann aber rezidiert sind, das sind nicht ganz wenige, könnte die allogene Transplantation als auf nicht super hohem Niveau kurativ belegte Therapieform dann doch zum Tragen kommen. Bei den ganz Alten machen wir das nicht mehr. Die Chemoimmuntherapien, die eben anklangen, wurden zu Zeiten, als wir noch keine CAR-T-Zellen hatten, bei Patienten nach BTKI-Versagen eingesetzt, mit sehr begrenztem Erfolg und auch nicht systematisch, sodass wir das sicher nur in verzweifelten Situationen oder einen Bridging-Stellenwert sehen. Aber das ist keine echte Alternative zu diesen beiden Produkten, Stand jetzt. Die Konkurrenz wird eher aus den Innovationen kommen, die schon geschildert wurden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreger. – Herr Professor Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Ich glaube, das Wesentliche ist, die sind nicht vom Tisch. Es geht nicht darum, dass man Dinge nicht tun darf oder nicht einsetzt, sondern man entscheidet sich für jeden Patienten in der Situation immer für die bestverfügbare Therapie, und da spielen diese anderen Optionen keine Rolle mehr. Später, wenn diese Möglichkeiten ausgeschöpft sind, dann ist es legitim, die dennoch auszuprobieren. Die gehen im Prinzip in eine spätere Linie, so muss man das verstehen, und taugen nicht zur Entscheidungsfindung in der Situation, ob man CAR oder etwas anderes macht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Heß. – Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Eine kurze knackige Antwort auf Frau Holtkamp: Im Prinzip ja. Das heißt, die Wirksamkeit dieser Immuntherapien ist viel besser als alles, was wir sonst haben. Aber, genau wie gesagt wurde, im klinischen Alltag sind wir in Situationen, wenn wir diese Therapie nicht geben können, müssen wir schauen, was wir sonst haben, und dann spielen diese anderen Therapieoptionen noch als Backup eine Rolle.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Zusammenfassung. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Jantschak.

Frau Dr. Holtkamp: Noch eine Nachfrage?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gerne, Entschuldigung. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Mich interessiert auch ganz konkret der Stellenwert von Temsirolimus. Das ist eines der ganz wenigen zugelassenen Präparate. Spielt das noch eine Rolle im Alltag?

Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO): Da spreche ich einmal schnell für alle: In der Zulassung als Monotherapie nein.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Dreyling. – Herr Jantschak, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Mit der Stellungnahme wurde ein neuer bzw. weiterer indirekter Vergleich vorgelegt mit der Studie, ich nenne es einmal 203 Propensity Score gematcht. Da ist meine Frage, ob sich beim Matching auf die im AbD-Verfahren von Brexu-Cel genannten Confounder bezogen wurde.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Hofmann-Xu, bitte.

Frau Hofmann-Xu (BMS): Die Frage kann ich beantworten. Ich nehme an, dass Sie über die Real-World-Studie gesprochen haben, die wir im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht haben. Es handelt sich bei dieser Studie um einen indirekten Vergleich zwischen Liso-Cel und

Real-World-Studie, beide mit patientenindividuellen Daten. Wir haben in dieser Studie mit dem indirekten Vergleich den gleichen Confounder berücksichtigt, den wir bei dem indirekten Vergleich gegenüber Brexu-Cel in die Analyse einbezogen haben. Vielleicht noch als Highlight zu dieser Studie: Da wurden alle Therapieoptionen in der Real World im der Vergleichsarm untersucht, einschließlich Chemoimmuntherapie und CAR-T, also Brexu-Cel. Wir konnten bei allen Wirksamkeitsendpunkten einen signifikanten Vorteil von Liso-Cel mit der Propensity Score Matching Methode nachweisen. Aber die Studie haben wir als ergänzende Evidenz dargestellt, weil die zVT aus unserer Sicht nicht adäquat abgebildet wurde. Aus unserer Sicht ist Brexu-Cel die einzige zVT, deshalb nur als ergänzende Evidenz.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Hofmann-Xu. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ich nehme jetzt mit, dass die Studie die aktuell für das Verfahren bestimmte zVT abbildet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Hofmann-Xu, bitte.

Frau Hofmann-Xu (BMS): In der in der Stellungnahme nachgereichten Studie gegenüber der Real-World-Kohorte wurde die aktuelle zVT nicht komplett abgebildet, weil auch andere Therapieoptionen im Kontrollarm untersucht wurden. Aber der indirekte Vergleich zwischen Liso-Cel und Brexu-Cel mit MAIC ist die für die Nutzenbewertung relevante Evidenz.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Hofmann-Xu. – Herr Jantschak, ist das okay?

Herr Dr. Jantschak: Ja, danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht die wichtigsten Aspekte dieser Anhörung zusammenzufassen und seine Einschätzung dazu abzugeben. Frau MacDonald, Sie haben sich gemeldet.

Frau MacDonald (BMS): Ja, das mache ich sehr gerne, Herr Niemann. Wir bedanken uns für Ihre Rückfragen und den guten Austausch heute. Ich glaube, die wesentlichen Punkte sind adressiert worden. Zentral für uns, und ich denke, auch für Sie alle, war heute die Frage der zVT. Aus unserer Sicht sind für die Definition der zVT weiterhin nur diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen, also für die sie geeignet ist, und für die die CAR-T-Zelltherapie die bevorzugte Art der Therapie darstellt. Als bisher einzige zugelassene CAR-T-Zelltherapie im Anwendungsgebiet kommt für diese Patienten aktuell nur Brexu-Cel infrage. Daher stellt Brexu-Cel aus unserer Sicht folgerichtig die alleinige zVT für Liso-Cel dar.

Darüber hinaus haben wir heute über den hohen Stellenwert von Liso-Cel in der Versorgung gesprochen, und es ging auch um das vorteilhafte Sicherheitsprofil von Liso-Cel, das im klinischen Alltag von den klinischen Experten bestätigt wurde. Diese Vorteile in der Verträglichkeit zeigen sich auch in dem vor uns dargestellten indirekten Vergleich gegenüber Brexu-Cel, insbesondere in den CAR-T-relevanten Nebenwirkungen wie dem Zytokinfreisetzungssyndrom und der neurologischen Toxizität.

Wir sind, wie bereits gesagt, weiterhin der Auffassung, dass dieser indirekte Vergleich die bestverfügbare Evidenz darstellt und aufgrund der Größe und Konsistenz der beobachteten Vorteile in der Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit ausreichend robust ist, um für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel einen Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß abzuleiten. – Damit bedanke ich mich noch einmal für die gute Diskussion und möchte mich gerne im Namen des Teams bei Ihnen verabschieden. Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Ich bedanke mich bei allen Beteiligten, insbesondere den klinischen Experten, die umfangreich Rede und Antwort gestanden haben. Dafür ganz herzlichen Dank. Nach dieser intensiven Diskussion werden wir das, was wir heute gehört haben, im Unterausschuss Arzneimittel weiter erörtern und dort die entsprechenden

Bewertungen und Schlussfolgerungen ziehen. Ganz herzlichen Dank. Ich wünsche Ihnen einen schönen sonnigen Nachmittag und eine schöne sonnige kurze Woche.

Schluss der Anhörung: 12:36 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-289-z Lisocabtagen maraleucel

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

Lisocabtagen maraleucel

[zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms; nach mindestens zwei systemischen Therapielinien]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- allogene Stammzelltransplantation - autologe Stammzelltransplantation - Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse nach § 35a: - Pirtobrutinib (Beschluss vom 7. August 2025) - Brexucabtagen autoleucel (Beschluss vom 5. August 2021) - Ibrutinib (Beschluss vom 21. Juli 2016) - Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013) Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): - Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL) - Rituximab beim Mantelzell-Lymphom
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	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors.
Mantelzelllymphom	
Brexucabtagen autoleucel L01XL06 Tecartus	Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.
Ibrutinib L01EL01 Imbruvica	Imbruvica als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (mantle cell lymphoma, MCL).
Pirtobrutinib L01EL05 Jaypirca	Jaypirca als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.
Lenalidomid L04AX04 generisch	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Lenalidomid Mylan als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Temsirolimus L01EG01 Torisel	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Torisel ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem und/ oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (mantle cell lymphoma, MCL), (siehe Abschnitt 5.1).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Non-Hodgkin-Lymphom (der B-Zell-Reihe)

Bendamustin L01AA09 generisch	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Behandlung mit Rituximab oder mit einem Rituximab-haltigen Regime.
Carmustin L01AD01 generisch	Carmustin wird angewendet bei Erwachsenen als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen: [...] – Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin.
Chlorambucil L01AA02 Leukeran	[...], niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, [...]
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] – Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	Ara-cell 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: – refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen [...]
Doxorubicin L01DB01 generisch	– Non-Hodgkin-Lymphome Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Prednison H02AB07 generisch	<u>Hämatologie/Onkologie</u> [...] Non-Hodgkin-Lymphome, [...]
Prednisolon H02AB06 generisch	<u>Hämatologie/Onkologie</u> [...] Non-Hodgkin-Lymphome, [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastinsulfat 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	Vincristinsulfat-Teva 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] – malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen [...]
Bleomycin L01DC01 generisch	Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet: [...] – Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohen Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
Etoposid L01CB01 generisch	<u>Non-Hodgkin-Lymphom</u> Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Ifosfamid L01AA06 generisch	<u>Non-Hodgkin-Lymphome</u> Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.
Mitoxantron L01DB07 generisch	– Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin Lymphoms
Methotrexat L01BA01 generisch	<u>Non-Hodgkin-Lymphome</u> – im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln. [...]
Dexamethason H02AB02 Dexamethason TAD	<u>Onkologie</u> Behandlung des [...] Non- Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-289-z (Beratung nach § 35a SGB V) –
Lisocabtagene maraleucel**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 21. November 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	12
Referenzen	15

Abkürzungsverzeichnis

alloSCT	allogeneic stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BTkI	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimeric antigen receptor
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
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MCL	mantle cell lymphoma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom.

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 Mantelzelllymphom 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.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 06.11.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 688 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. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt 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

Eyre, TA et al., 2024 [2].

British Society for Haematology (BSH)

Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: a British Society for Haematology guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

The objective of this guideline is to provide healthcare professionals with clear guidance on the diagnosis and management of patients with mantle cell lymphoma.

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:

- up to 02/2023.

LoE/GoR

- GRADE



Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)
Decrease* grade if	• Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias *Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels
Increase grade if	• Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

In general:

(A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

(B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

(C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate

(D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain

Strength of Recommendation

Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

Recommendations

Management at first relapse

- Patients relapsing after first-line immunochemotherapy should be offered a covalent BTKi (1A).
- Offer ibrutinib monotherapy as an approved and reimbursed standard of care option in the United Kingdom at first relapse (1B).
- Where the choice of ibrutinib, acalabrutinib or zanubrutinib is available, treatment should be individualised based on the specific toxicity profile of each agent (1B).
- Where a covalent BTKi has been used in first line as continuous therapy, consider clinical trials or immunochemotherapy at first relapse (2B).

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy

- Eligible MCL patients who are relapsed or refractory (including stable disease) after anti-CD20 antibody-containing immunochemotherapy and BTKi should be offered Brexu-cel (1A).
- Potential candidates for future CAR-T treatment should be risk assessed at first relapse prior to initiation of a BTKi. All high-risk cases should be discussed with a CAR T-cell centre. High risk includes: blastoid/pleomorphic morphology, Ki67% >50, TP53 mutation, highrisk sMIPI, bulk >5 cm or POD24 (1B).
- Assessment pre-BTKi in potential candidates should include CT re-staging, sMIPI score with blood/tissue biopsy to establish morphology, Ki67% and TP53 mutation status (if feasible) (1B).
- High-risk patients starting ibrutinib should have CT or PET-CT re-staging within 8–12 weeks (earlier if concern). Lack of early response with stable or progressive disease on ibrutinib should prompt an urgent referral to a CAR T-cell centre (1B).

Management options for patients who are failed by a covalent BTK inhibitor and are unfit for, or have already received, CAR-T

- Suggest patients relapsing on a covalent BTKi continue this until the initiation of subsequent therapy to avoid the risk of disease flare (2C).
- There is no standard therapeutic approach at relapse post-covalent BTKi in those ineligible for CAR-T or post-CAR-T. Clinical trials should be considered wherever possible. Consider an individualised approach based on co-morbidities, performance status and available options (2B).
- If immunochemotherapy is considered, then R-BAC may be preferred (2B).
- Consider a non-covalent BTK inhibitor such as pirtobrutinib if available as an option (2B).

The current role of allogeneic stem cell transplantation (alloSCT)

- Consider alloSCT for fit patients with an appropriate donor following immunochemotherapy, cBTKi and CAR-T failure (2B).

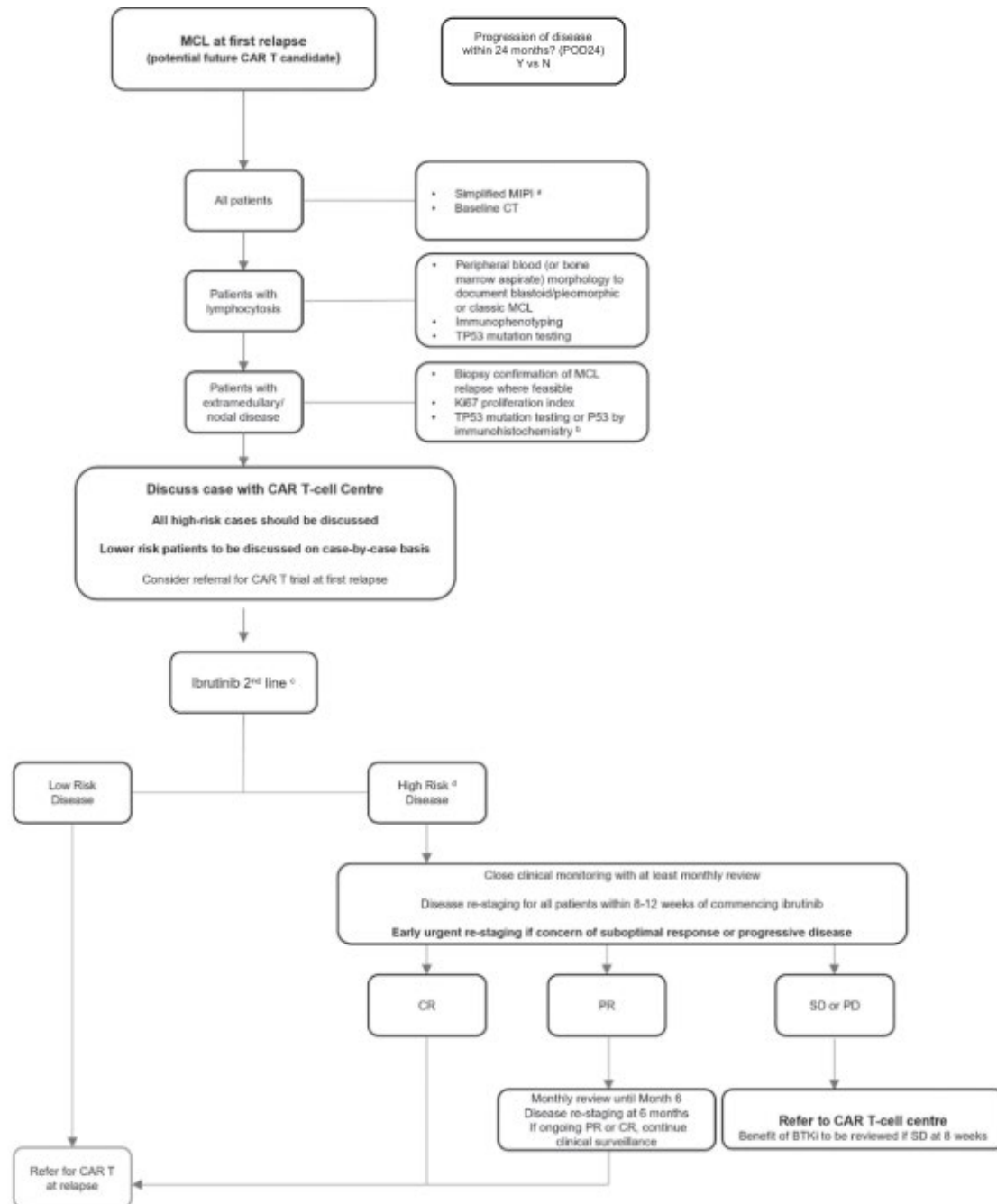


FIGURE 1 Proposed surveillance strategy for high-risk MCL patients commencing ibrutinib at second line. ^aThe Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is used to assess risk based on age, ECOG PS score, LDH level and white cell count. ^bIHC for p53 is a feasible alternative to *TP53* mutation testing where the latter is not accessible or fails. Overexpression of p53 in tumour biopsies has a high predictive accuracy for missense mutations in *TP53*. ^cAllogeneic haematopoietic stem cell transplantation may be considered in select patients responding to second-line therapy. ASTCT, CIBMTR and EBMT have published clinical practice recommendations on the sequencing of cellular therapies in MCL. ^dHigh-risk disease is defined by blastoid/pleomorphic morphology, Ki-67% > 50, *TP53* mutation (including high expression by immunohistochemistry), high-risk sMIPI score, bulk > 5 cm or progression of disease within 24 months of first line (POD24).

AHS, 2024 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Lymphoma V20.

Zielsetzung/Fragestellung

(...) What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas? (...)

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:

- Medical journal articles were searched using Medline (1950 to October Week 1, 2015), EMBASE (1980 to October Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews (3rd Quarter, 2015), and PubMed electronic databases. An updated review of the relevant existing practice guidelines for lymphoma was also conducted by accessing the websites of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), the British Columbia Cancer Agency (BCCA), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the British Committee for Standards in Haematology.

LoE/GoR

Table 3. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	• evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias • meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	• small RCTs • phase II RCTs • large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	• prospective cohort studies • post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	• retrospective cohort studies • case-control studies • instrument validation studies (note: could be level III, based on size of population, methods)
V	• studies without a control group • case reports • expert opinions • review articles or narrative reviews • Delphi studies • cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

Table 4. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Recommendations

Treatment Relapsed Mantle Cell Lymphoma

Summary - Approach to Relapsed/Refractory MCL.

1. Treatment with BTKi second line is preferable over chemoimmunotherapy
2. For patients not fit for intensive cellular therapy and have failed BTKi, palliative options include bortezomib-based therapies, lenalidomide, and clinical trials
3. For patients fit for intensive cellular therapy (ECOG 0-2 and meeting eligibility criteria) and receiving BTKi
 - i. Cases with high-risk features (e.g. *TP53* mutation, blastoid/pleomorphic, Ki67 >30-50%, high MIPI, bulk, POD24) should be started on a BTKi and discussed with the CAR-T centre so that planning and preparation for CAR-T cell therapy can be commenced. Patients should be assessed monthly and imaging should be done within 2-3 months or sooner if evidence of poor response. Imaging should be done again by 6 months for patients achieving an initial PR. Patients with stable or progressing disease should be referred urgently for CAR-T cell therapy. BTKi should generally not be stopped abruptly due to the risk of rapid tumor progression.
 - ii. Patients intolerant to ibrutinib should be trialed on alternative BTKi (if possible) prior to referral for cellular therapy.
 - iii. If responding to second-line therapy (PR/CR), fit and eligible for allogeneic SCT, particularly if high risk disease (e.g. *TP53* mutation), consider referral for opinion regarding allogeneic SCT. However, CAR-T cell therapy is now preferred before allogeneic SCT for most patients with relapsed MCL given the reduced risks of toxicity and non-relapse mortality.
 - iv. If not responding to therapy, OR progressing on BTKi, refer urgently for CAR-T cell therapy

Hintergrundtext:

There is no standard treatment for relapsed MCL but there are many options, including chemotherapy and novel agents 224. In general, treatment choice should take into consideration the duration of response to previous treatment.

The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors have shown the most promise as therapeutic agents for relapsed MCL and are the preferred second line therapy. A phase 3 trial that randomized relapsed or refractory MCL patients who previously received at least one rituximab-containing regimen showed superior PFS using ibrutinib over temsirolimus (mPFS 14.6 vs. 6.2 months, $p < 0.0001$) but no significant advantage in OS225. Acalabrutinib has also been investigated in relapsed/refractory MCL in a Phase 2 study with 12 month PFS and OS of 67% and 87% respectively226. Similarly, in a phase 1/2 trial with zanubrutinib the median PFS was 21.1 months and median DOR was 18.5 months 227.

Patients who achieved 12-24 months PFS with previous chemotherapy may do well with a different noncross-resistant chemotherapy regimen (R-bendamustine or R-BAC if previous (R) CHOP, or vice versa 224, 228, 229. Other treatment options include bortezomib combined with rituximab +/- chemotherapy 230, 231. Maintenance rituximab prolongs PFS and OS in relapsed MCL 232 but has not been studied in patients that received it after first-line therapy. Lenalidomide also has efficacy in this setting, particularly in combination with rituximab +/- chemotherapy 231, 233. The non-covalent BTK inhibitor pirtobrutinib is not yet funded but achieves ORR 58%, CR rate 20%, and median PFS 7.4 months in r/r MCL 234.

Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) is a CAR T therapy that is funded for patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma who have received at least 2 lines of therapy including a BTKi.

In the ZUMA-2 phase 2 trial, the estimated PFS was 61% and OS 83% at 12 months 235.

Allogeneic stem cell transplant has the potential to cure MCL, as is evident from a plateau in the survival curves that is often seen post transplant. Because most patients present over the age of 60 and with multiple comorbidities, allogeneic stem cell transplant is not often offered. It may be considered in relapsed disease for those patients who are young and fit, although CAR-T cell therapy is now preferred before allogeneic SCT for most patients with relapsed MCL given the reduced risks of toxicity and non-relapse mortality.

Referenzen:

224. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv62-iv71
228. Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):57-66.
229. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *The Lancet Haematology*. 2017;4(1):e15-e23.
230. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(10):944-953.
231. Martin P, Ruan J, Leonard JP. The potential for chemotherapy-free strategies in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2017;130(17):1881-1888.
232. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Bock HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2006;108(13):4003-4008.
233. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemeister F, Neelapu SS, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(7):716-723.
234. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. Aug 20 2023;41(24):3988-3997.
235. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. Apr 2 2020;382(14):1331-1342.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2025) am 05.11.2025

#	Suchschritt
1	[mh ^"Lymphoma, Non-Hodgkin"]
2	((((non NEXT hodgkin*) OR nonhodgkin* OR nhl) AND lymphom*):ti,ab,kw
3	[mh "Lymphoma, Mantle-Cell"]
4	((("mantle cell" OR mcl) AND lymphom*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Nov 2020 to present, in Cochrane Reviews
7	#5 with Cochrane Library publication date from Nov 2023 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 NOT #7

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 05.11.2025

Hinweis: Seit dem 1. Oktober 2025 gibt es eine Unterbrechung der staatlichen Finanzierung von Behörden in den USA. Die National Library of Medicine weist darauf hin, dass die Möglichkeit besteht, dass sich der Informationsbestand von PubMed nicht auf dem neuesten Stand befindet, siehe auch <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Da bisher keine Unregelmäßigkeiten festgestellt wurden, erfolgt die Nutzung der Datenbank weiterhin.

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Lymphoma, Non-Hodgkin [mh:noexp]
2	(non hodgkin*[tiab] OR nonhodgkin*[tiab] OR nhl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
3	Lymphoma, Mantle-Cell[mh]
4	(mantle cell[tiab] OR mcl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
5	Lymphoma, B-Cell[mh:noexp]
6	(b-cell[tiab]) AND (lymphom*[tiab] OR malignan*[tiab])
7	lymphoma*[ti]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

#	Suchschritt
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2020/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4
13	(#12) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] 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"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	(#13) AND ("2020/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
16	(#15) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
17	(#16) NOT (#11)
18	(#17) AND ("2023/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	#17 NOT #18

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 06.11.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Lymphoma, vers. 20 [online]. 07.2025. Edmonton (CAN): AHS; 2025. [Zugriff: 05.11.2025]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
 2. **Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, et al.** Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: a British Society for Haematology guideline. Br J Haematol 2024;204(1):108-126.
-
- [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>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO