

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### **Modul 3 C**

*Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder  
refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr  
Linien einer systemischen Therapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 04.04.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	87
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	97
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	98
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	100

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	100
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	101

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1:Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation.....	19
Tabelle 3-2: FLIPI zur Risikostratifizierung .....	20
Tabelle 3-3: Inzidenz des FL (ICD-10 C82) in Deutschland .....	30
Tabelle 3-4: Prävalenz des FL in Deutschland.....	31
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-6: Schritte zur Ermittlung der Anzahl der Patient:innen in der GKV- Zielpopulation .....	34
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz der Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation 2025 bis 2030 .....	35
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	36
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	53
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	56
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	61
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	64
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	66
Tabelle 3-16: Einstufung und Behandlungsleitfaden beim Zytokin- Freisetzungssyndrom .....	78
Tabelle 3-17: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei Neurologischer Toxizität (NT) / einschließlich ICANS .....	80
Tabelle 3-18: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan .....	88
Tabelle 3-19: Geplante und laufende Maßnahmen nach der Zulassung.....	96
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	99
Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet .....	101

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Empfehlungen zur Rezidivtherapie des FL nach DGHO.....	23

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
alloTx	Allogene Transplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplant)
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
AZ	Allgemeinzustand
BCL	B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BMS	Bristol-Myers Squibb
BSC	Best Supportive Care
B-Zell-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CAT	Committee for Advanced Therapies
CD	Cluster of Differentiation
cFL	Klassisches folliculäres Lymphom (Classical Follicular Lymphoma)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRR	Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate)
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (Continuous Venovenous Hemodialysis)
DESTATIS	Deutsches Statistik-Informationssystem
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalogramm
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EK	Einkaufspreis
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion (Fraction of inspired Oxygen)
FL	Follikuläres Lymphom
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GvHD)
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus (HBV)
HCV	Hepatitis-C-Virus (HBV)
HGBCL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HLH/MAS	Hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom
HPF	Haupt Gesichtsfeld (High-Power Field)
i.v.	Intravenös
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases 10. Revision
ICE	Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)
ICP	Intrakranieller Druck (Intracranial Pressure)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
ITC	Indirekter Vergleich ohne Brückenkompator (in diesem Dossier vereinfacht als Indirect Treatment Comparison bezeichnet)
IU	Internationale Einheit (International Unit)
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LBCL	Großzelliges B-Zell-Lymphom (Large B-Cell Lymphoma)
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
LDH	Laktatdehydrogenase
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
mAK	Monoklonale Antikörper
N.A.	Nicht erreicht (Not Available)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OR	Gesamtansprechen (Overall Response)
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
POD24	Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease Within 24 Month)
PRO	Patient-Reported Outcome
PZN	Pharmazentralnummer
RfIC	Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (Release for Infusion Certificate, RfIC)
RKI	Robert Koch-Institut
r/r	Rezidiert oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
St	Stück
SZT	Stammzelltransplantation
Tisa-cel	Tisagenlecleucel
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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 AM-NutzenV 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2025).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen-Ciloleucel für Patient:innen mit mindestens drei vorherigen systemischen Therapien,
- Epcoritamab

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der*

*Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 26.09.2024 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit der Vorgangsnummer 2024-B-186 statt. Der G-BA hat im Rahmen dieser Beratung folgende zVT festgelegt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab-Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes (G-BA 2024b).

Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) stimmt grundsätzlich der vom G-BA benannten zVT insofern zu, als dass die Wahl der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) patientenindividuell unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes erfolgt. Jedoch haben dynamische Entwicklungen im Bereich neu zugelassener Wirkstoffe den Therapiealgorithmus im vorliegenden AWG maßgeblich verändert. Die zVT für Liso-Cel sollte nach Auffassung von BMS eine patientenindividuelle Therapie, entsprechend der aktuellen klinischen Behandlungsrealität im vorliegenden AWG, darstellen. Diese umfasst neben den vom G-BA benannten Therapieoptionen Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel auch Axicabtagen-Ciloleucel (nach mindestens drei vorherigen systemischen Therapien) und den kürzlich zugelassenen bispezifischen Antikörper Epcoritamab.

Die vom G-BA ebenfalls benannten Chemoimmuntherapien stellen zwar im AWG eine Therapieoption dar, allerdings gilt die Kombination von Obinutuzumab mit Bendamustin ab der dritten Therapielinie als unübliche Option (G-BA 2023b). Die Monotherapie mit Rituximab ist gemäß aktueller Leitlinien kein Therapiestandard im vorliegenden AWG und nur eine Option für ältere, komorbide Patient:innen oder wenn eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (Buske 2023; NCCN 2025). Aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit und des regelhaften Einsatzes im Rahmen von Vortherapien gilt die Monotherapie mit Rituximab gemäß der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) nicht als reguläre Therapieoption im AWG und stellt dementsprechend auch laut DGHO keine zVT im vorliegenden AWG dar (DGHO 2024). In Kombination mit Lenalidomid wird Rituximab vor allem zur Behandlung einer Chemotherapie-refraktären Erkrankung in früheren Therapielinien

eingesetzt und zählt daher genau wie die Rituximab-Monotherapie im vorliegenden AWG durch den vorherigen Einsatz bei der großen Mehrzahl der Patient:innen ebenfalls nicht (mehr) zu den gut begründbaren Therapieoptionen (AWMF 2020; Dreyling 2021; G-BA 2023b). Zudem sind weder Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin noch Lenalidomid in Kombination mit Rituximab oder eine Rituximab-Monotherapie eine adäquate Therapieoption für Hochrisiko-Patient:innen (z. B. Patient:innen mit kurzer Remissionsdauer ( $\leq 24$  Monate) nach Erst- und Zweitlinientherapie) im vorliegenden AWG (G-BA 2023b, 2024a, 2025). Dies wird auch in den deutlich unterlegenen Ansprechraten von konventionellen Therapieoptionen, wie u. a. den oben genannten Therapieregimen in einem indirekten Vergleich, basierend auf einer retrospektiven Kohorte aus Real-World und historischen klinischen Studien, deutlich (BMS 2024).

In den aktuellen Leitlinien der DGHO von 2023 und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2025 wird die Evidenz zu den beschriebenen, neueren Arzneimitteln berücksichtigt. Diese bilden somit den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse deutlich besser ab als die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) aus den Jahren 2020 und 2021. Sowohl die Leitlinien der DGHO als auch des NCCN heben übereinstimmend mit den deutschen medizinischen Fachgesellschaften bzw. klinischen Fachexpert:innen vor allem die Behandlung mit Chimären Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zellen oder bispezifischen Antikörpern als relevante und präferierte Behandlungsoptionen für Patient:innen im vorliegenden AWG hervor (Buske 2023; DGHO 2024; G-BA 2023a, 2023b; NCCN 2025). Diese umfassen neben den vom G-BA benannten Optionen Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab auch Axicabtagen-Ciloleucel (nach mindestens drei vorherigen systemischen Therapien) sowie Epcoritamab, welches am 16.08.2024 eine Zulassung als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie erhalten hat (Buske 2023; EC 2024; NCCN 2025). Axicabtagen-Ciloleucel ist im FL bereits seit Juni 2022 in Europa zugelassen und wurde im April 2023 als empfohlene Therapieoption ab dem dritten Rezidiv in die aktualisierte Leitlinie der DGHO mit dem Hinweis auf die hohe Wirksamkeit der Therapie aufgenommen (Buske 2023). Auch internationale Leitlinien wie die des NCCN bezeichnen Axicabtagen-Ciloleucel bereits ab der Drittlinie (gemäß Food and Drug Administration (FDA)-Zulassung für die Behandlung von Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie) explizit als eine bevorzugte Therapieoption im vorliegenden AWG (NCCN 2025). Epcoritamab ist ebenfalls bereits explizit in der NCCN-Leitlinie als empfohlene Therapieoption im vorliegenden AWG benannt (NCCN 2025).

Demnach stellen T-Zell-basierte Immuntherapien (CAR-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper) im vorliegenden AWG von Liso-Cel die neue Standardtherapie dar und sollen laut klinischen Fachexpert:innen als zVT für eine T-Zell-basierte Immuntherapie wie Liso-Cel erachtet werden (G-BA 2023b). Zusammenfassend ergibt sich für das vorliegende AWG als zVT eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen-Ciloleucel für Patient:innen mit mindestens drei vorherigen systemischen Therapien,
- Epcoritamab

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen zur zVT wurden der Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs vom 26.09.2024 mit Vorgangsnummer 2024-B-186 entnommen.

Die Diskussion und Aussagen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT erfolgten auf Grundlage der Leitlinien der AWMF, ESMO, DGHO und des NCCN sowie Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften und Wortprotokollen früherer Nutzenbewertungsverfahren im AWG.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. *Final Non-interventional Study Report for Study CA082013: A Retrospective, Multicenter, Non-interventional Study to Generate a Real-world Comparator Cohort in Adult Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma for Clinical Trial JCAR017-FOL-001*.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025. *Fachinformation BREYANZI®: Stand März 2025*. Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/Breyanzi>, abgerufen am: 18.03.2025.
3. Buske C., Dreyling M., Herfarth K. et al. 2023. *Leitlinie: Follikuläres Lymphom*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@pdf-latest?filename=follikulaeres-lymphom.pdf>, abgerufen am: 17.06.2024.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) 2024. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V Zanubrutinib (follikuläres Lymphom)*. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/zanubrutinib/zanubrutinib-fl-dgho-gla-stellungnahme-20240405.pdf>, abgerufen am: 17.06.2024.
5. Dreyling M., Ghielmini M., Rule S. et al. 2021. *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 32 (3), S. 298–308.
6. European Commission (EC) 2024. *Commission implementing decision: Tepkinly epcoritamab*. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240816163412/dec\\_163412\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240816163412/dec_163412_en.pdf), abgerufen am: 27.11.2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023a. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V: Vorgang: 2023-B-276-z Zanubrutinib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7296/2023-12-15\\_Informationen-zVT\\_Zanubrutinib\\_D-1002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7296/2023-12-15_Informationen-zVT_Zanubrutinib_D-1002.pdf), abgerufen am: 17.06.2024.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (D-889)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06\\_Wortprotokoll\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-889.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf), abgerufen am: 10.07.2024.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024a. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Zanubrutinib (D-1002)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1039/2024-04-22\\_Wortprotokoll\\_Zanubrutinib\\_D-1002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1039/2024-04-22_Wortprotokoll_Zanubrutinib_D-1002.pdf), abgerufen am: 10.07.2024.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-186 Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom*.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Epcoritamab (D-1106)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1128/2025-01-27\\_Wortprotokoll\\_Epcoritamab\\_D-1106.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1128/2025-01-27_Wortprotokoll_Epcoritamab_D-1106.pdf), abgerufen am: 10.02.2025.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF) 2020. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom: Version 1.0 – Juni 2020 AWMF-Registernummer: 018/033OL*. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLk\\_S3\\_Follikulaeres\\_Lymphom\\_2020-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLk_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf), abgerufen am: 17.06.2024.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-Cell Lymphomas*. Version 1.2025 - December 20, 2024. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf), abgerufen am: 18.03.2025.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Einleitung

Beim FL handelt es sich um eine maligne Erkrankung lymphatischer Zellen, welche zur Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) gezählt wird. Das klassische FL (classical FL, cFL) gehört zu den langsam fortschreitenden, wenig aggressiven (indolenten) NHL (AWMF 2020; Buske 2023). Im Krankheitsverlauf ist allerdings auch eine Transformation in ein aggressives NHL, meist in ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma,

DLBCL) möglich. Die Transformation in ein DLBCL tritt bei bis zu 70 % der Patient:innen auf, das Risiko liegt bei 2 % pro Jahr (Freedman 2020).

Das FL stellt in Westeuropa und den USA den häufigsten Subtyp des indolenten NHL dar und macht in diesen Regionen etwa 20 bis 35 % aller neu diagnostizierten NHL-Fälle aus. Zwar kann die Erkrankung in jedem Alter auftreten, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 60 bis 65 Jahren sind allerdings primär ältere Menschen betroffen (Buske 2023).

### **Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie des FL ist heterogen und bis heute nicht im Detail bekannt. Epidemiologische Studien zeigen aber, dass neben der Familiengeschichte einige Umwelt- und Lebensstilfaktoren zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko führen können. Dazu zählen neben einem erhöhten Body Mass Index (BMI) insbesondere chemische Noxen wie Benzol, Pestizide sowie Zigarettenrauch (AWMF 2020; Buske 2023).

Die beim FL entarteten Zellen haben ihren Ursprung in den Keimzentren lymphatischer Gewebe, in denen die Selektion und Reifung von B-Zellen stattfindet. Bei diesem Prozess entstehen zunächst durch die somatische Hypermutation genetische Veränderungen in den variablen Regionen der Immunoglobulingene der reifenden B-Zellen. Dies führt zur Bildung einer Vielzahl verschiedener B-Zell-Rezeptoren, die unterschiedliche Affinitäten für Antigene aufweisen. Die B-Zellen werden dann auf Basis der Affinität selektiert. Die positiv selektierten B-Zellen proliferieren und reifen zu Antikörper-bildenden Plasmazellen und Gedächtnis-B-Zellen aus (Mesin 2016). Negativ selektierte B-Zellen werden aussortiert und durch die Einleitung von Apoptose eliminiert (Gatto 2010).

Beim FL ist dieser Apoptose-Mechanismus gestört. In etwa 90 % der Fälle führt eine Translokation des Immunoglobulin-Schwerketten-Gens auf Chromosom 14 und dem Genlocus B-Cell Lymphoma (BCL)-2 auf Chromosom 18 ( $t(14;18)(q32;q21)$ ) in den Prä-B-Lymphozyten zu einer Überexpression des anti-apoptotischen Bcl-2-Proteins. In der Folge kommt es zu einer Hemmung der Apoptose und damit zu einer Anreicherung entarteter Zellen im lymphatischen Gewebe. Die Akkumulation zusätzlicher genetischer Aberrationen kann zu einer verstärkten Proliferation und der Entstehung (mono)klonaler Vorläuferzellen der malignen B-Lymphozyten führen, welche sich mittel- oder langfristig zu einem FL entwickeln können (Carbone 2019; Küppers 2018).

### **Klinisches Bild**

Klinisch manifestiert sich das indolente FL durch eine langsam progrediente Lymphadenopathie, die über längere Zeit asymptomatisch verlaufen kann. Allerdings kann der individuelle Krankheitsverlauf sehr heterogen sein und auch das klinische Erscheinungsbild ist sehr variabel. In einigen Fällen treten im Krankheitsverlauf wenige bis keine Beschwerden auf, während sich in anderen Fällen bereits früh eine hohe Symptomlast zeigt.

Die ersten krankheitsassoziierten Symptome umfassen meist schmerzlose Lymphknotenschwellungen und bei einem Teil der Patient:innen entwickeln sich unspezifische Symptome wie Leistungseinbußen (38 %), Müdigkeit (34 %) sowie eine erhöhte

Infektanfälligkeit (Schmidt 2015). B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) sind bei weniger als einem Viertel der Patient:innen nachweisbar, wobei Nachtschweiß mit 24 % das häufigste der drei B-Symptome ist, gefolgt von Gewichtsverlust mit 19 % und Fieber mit 8 % (Schmidt 2015). Bei mehr als 70 % der Betroffenen ist das Knochenmark involviert. Extralymphatische Infiltrationen können prinzipiell alle Organe betreffen, treten aber nur selten auf (Freedman 2020). Laborchemisch können sich Anzeichen einer hämatopoetischen Insuffizienz in Form von Leukopenie, Thrombopenie und/oder Anämie zeigen (AWMF 2020).

### **Diagnose**

Aufgrund des langsamen progredienten Wachstums und der zu Beginn fehlenden oder unspezifischen Symptome erfolgt die Diagnose in über 80 % der Fälle erst in fortgeschrittenen Stadien (Buske 2023). Laut Leitlinien soll die Diagnosestellung des FL auf Basis einer histologischen und immunhistologischen Gewebebiopsie, vorzugsweise einer Lymphknotenexstirpation, erfolgen (AWMF 2020; Buske 2023). Auf Basis der Ergebnisse der histologischen Untersuchungen erfolgt die gesicherte Erstdiagnose sowie ggf. der Ausschluss anderer Lymphome (AWMF 2020; Buske 2023). Dabei dient die immunhistochemische Analyse der Bestimmung des B-Zell-Typs (Cluster of Differentiation (CD)20, CD79a), des Keimzentrumsphänotypen (CD10, Bcl-6) sowie der Identifizierung bestimmter Malignitätskriterien (AWMF 2020; Zoellner 2021). Hinzu kommen bei der Erstuntersuchung neben der Anamnese (insbesondere B-Symptome) eine körperliche Untersuchung, ein Blutbild und weitere laboranalytische Verfahren, ggf. eine Knochenmarkspunktion, eine Bildgebung sowie die Zytogenetik zur Identifizierung der t(14;18) und zur Abgrenzung von anderen indolenten NHL bei unklarem Befund (Buske 2023). Differenzialdiagnostisch sollten sonstige entzündlich bedingte Vergrößerungen der Lymphknoten abgeklärt und andere maligne Lymphome, Lymphknotenmetastasen solider Tumore sowie Sarkoidosen ausgeschlossen werden (AWMF 2020).

### **Klassifikation und Stadieneinteilung**

Die Klassifikation des FL beruht auf dem System der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), welches auf der absoluten Anzahl von Zentroblasten (aktivierte, sich schnell teilende B-Lymphozyten) in den neoplastischen Follikeln pro lichtmikroskopischem Haupt Gesichtsfeld (High-Power Field, HPF) basiert. In der aktualisierten 5. Edition der Klassifikation der WHO wird dabei histologisch das cFL, bestehend aus den vor der Aktualisierung als Grad 1, 2 und 3A bezeichneten Lymphomentitäten, vom follikulären großzelligen BCL (ehemals FL Grad 3B, FL3B) unterschieden. Eine Graduierung des cFL anhand des histologischen Wachstumsmusters ist daher nicht mehr obligatorisch (Alaggio 2022; Kurz 2023). Dieses Vorgehen spiegelt sich in der aktuellen DGHO-Leitlinie wider (Buske 2023). Unverändert bleibt die Abgrenzung zum FL3B, welches nach den Behandlungsempfehlungen des aggressiven de novo DLBCL zu therapieren ist (Buske 2023; Kurz 2023).

Liso-Cel ist bereits seit April 2022 bzw. April 2023 für AWG inklusive FL3B zugelassen: zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma;

PMBCL) und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie sowie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL, hochmalignem B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma, HGBCL), PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind (BMS 2025b; EMA 2024a). Diese AWG sind nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Da Studiendesign und Dokumentation des Patientenkollektives der pivotalen Studie TRANSCEND FL zeitlich vor der Aktualisierung der WHO-Klassifikationen durchgeführt wurden, wird im vorliegenden Dossier einheitlich die Terminologie vor der Aktualisierung verwendet.

Zur aktuell geltenden Einteilung der Krankheitsstadien des FL wird die Ann-Arbor-Klassifikation herangezogen (AWMF 2020; Buske 2023). Diese berücksichtigt insbesondere das Ausmaß und die Verteilung der Lymphknotenbeteiligung sowie die extranodalen Manifestationen. Auf Basis der Anzahl und Lokalisation der betroffenen Regionen werden vier Stadien unterschieden (siehe Tabelle 3-1) (Carbone 1971; Lister 1989). Ergänzt werden diese durch den Zusatz „A“ bei Abwesenheit bzw. „B“ bei Anwesenheit von B-Symptomen, wie nicht erklärbares Fieber > 38 °C, Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust (Buske 2023).

Tabelle 3-1:Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Definition
I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion oder Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes
II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe (mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation sowie eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks gelten als diffuser Befall)
Quelle: Carbone 1971; Lister 1989	

### Prognostische Faktoren

Der heterogene Krankheitsverlauf des FL spiegelt sich auch in der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsprognose wider. Zur Einschätzung der Prognose wird der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) verwendet (AWMF 2020; Buske 2006; Buske 2023; Solal-Celigny 2006). Hierfür werden fünf unabhängige Faktoren (> 4 befallene Lymphknotenregionen, Erhöhung der Lactatdehydrogenase (LDH),

Alter > 60 Jahre, Stadium III oder IV, Hämoglobin < 12 g/dl) herangezogen, die eine prognostische Differenzierung in drei Patientengruppen ermöglichen. Jeder Risikofaktor wird mit einem Punkt bewertet und die Gesamtsumme in einem Score zusammengefasst. Dabei dient der FLIPI lediglich der Risikoabschätzung, nicht der Ableitung einer Therapieindikation oder Therapiewahl (Buske 2023).

Tabelle 3-2: FLIPI zur Risikostratifizierung

Risikogruppe	Anzahl Risikofaktoren <sup>a</sup>	5-Jahres-Gesamtüberleben
Niedrig	0 bis 1	91 %
Mittel	2	78 %
Hoch	≥ 3	52 %

a: Risikofaktoren sind Alter > 60 Jahre, LDH > ULN, Hämoglobin < 12 g/dl, Ann-Arbor III/IV, Befall von Lymphknoten > 4.  
 Abkürzungen: FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; LDH: Lactatdehydrogenase; ULN: Upper Limit of Normal.  
 Quelle: Cartron 2022; Solal-Celigny 2006

Neben den im FLIPI abgebildeten Kriterien gibt es weitere Faktoren, die sich auf die Krankheitsprognose auswirken. Dazu gehört die progressionsfreie Zeit nach Therapiebeginn, denn eine frühe Progression nach Erstlinientherapie innerhalb der ersten 24 Monate (Progression of Disease Within 24 Months, POD24) ist mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (5-Jahres-Gesamtüberleben von 34 % bis 50 % vs. 90 % bei Patient:innen ohne POD24) (Casulo 2022a; Rodgers 2021). Ungefähr 20 % der Patient:innen erleiden eine POD24, welche oft mit einer sekundären Transformation der Erkrankung in ein aggressives Lymphom assoziiert ist. Diese Fälle repräsentieren 50 % der Todesfälle innerhalb des ersten Jahrzehnts nach Diagnosestellung. Weitere Faktoren, die sich auf die Krankheitsprognose auswirken, sind ein frühes Rezidiv nach Zweitlinientherapie, höheres Alter oder eine hohe (metabolische) Tumorlast (Cartron 2022).

Auch die Refraktärität auf vorangegangene Therapien, d. h. entweder ein Nicht-Ansprechen oder eine Krankheitsprogression innerhalb von < 6 Monaten nach Therapieende spielt eine wesentliche Rolle für die Prognose. Besonders schlecht ist diese bei Patient:innen, die doppelrefraktär sind, d. h. die auf mindestens zwei vorangegangene Therapien, die einen Anti-CD20-Antikörper und Alkylanzien beinhaltet hatten, nicht oder ungenügend angesprochen haben (AWMF 2020; Casulo 2015; Casulo 2022b). Hinzu kommt, dass jede Refraktärität eine weitere Therapielinie erfordert, was wiederum mit einer jeweils schlechteren Prognose assoziiert ist. So sinkt das durchschnittliche Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) von ca. 11,7 Jahren in der Zweitlinie auf 8,8 Jahre in der Drittlinie und liegt in der Sechstlinie nur noch bei 1,9 Jahren (Batlevi 2020).

## Charakterisierung der Zielpopulation

Liso-Cel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Das vorliegende AWG umfasst Patient:innen mit einem cFL (FL des Grades 1 bis 3A), die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, inklusive Patient:innen mit Hochrisikomerkmale.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### Therapieoptionen im AWG

Für die Beschreibung der Therapieoptionen im AWG wurden die Leitlinien der AWMF, ESMO, DGHO und des NCCN herangezogen (AWMF 2020; Buske 2023; Dreyling 2021; NCCN 2025). Hierbei ist zu beachten, dass die Leitlinien der AWMF und ESMO aus den Jahren 2020 bzw. 2021 aufgrund der dynamischen Entwicklungen im AWG die aktuelle Therapielandschaft und den Behandlungsalltag in Deutschland nicht mehr adäquat wiedergeben. Aus diesem Grund wurde bei der Beschreibung primär auf die Leitlinien der DGHO und des NCCN aus den Jahren 2023 bzw. 2025 zurückgegriffen.

Generell wird zwischen Patient:innen in frühen (I/II nach Ann-Arbor-Klassifikation) und fortgeschrittenen (III/IV) Stadien unterschieden, wobei im fortgeschrittenen Stadium nur beim Auftreten krankheitsassoziiertes Symptome eine Therapie indiziert ist. Bei asymptomatischen Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium wird hingegen beobachtendes Abwarten empfohlen. Therapiebedürftigen Patient:innen sollte, wenn möglich, die Teilnahme an einer klinischen Studie ermöglicht werden.

Um die Therapiebedürftigkeit zu bewerten, wurde von der Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) ein modifizierter Score etabliert, der die Therapieindikation definiert. Eine Therapie sollte demnach initiiert werden, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (AWMF 2020; Buske 2023):

- B-Symptome,
- hämatopoetische Insuffizienz (zunehmende Anämie mit Hämoglobin (Hb) < 10 g/dl und/oder Thrombozytopenie < 100.000/ $\mu$ l),
- sehr große Lymphomkonglomerate (> 7 cm im größten Durchmesser, „Bulky Disease“),
- rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen,

- lymphombedingtes Kompressionssyndrom,
- lymphombedingter Pleuraerguss oder Aszites.

Die Wahl des Therapiealgorithmus erfolgt dabei insbesondere in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium, dem Allgemeinzustand und eventuell vorliegenden Komorbiditäten dabei stehen Bestrahlung, verschiedene Chemoimmuntherapien, Rituximab-Monotherapie sowie beobachtendes Abwarten (watch & wait) zur Option (Buske 2023).

Standard für die Erstlinientherapie (Induktion) ist eine Chemoimmuntherapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab oder Obinutuzumab in Kombination mit verschiedenen Chemotherapeutika. Bei einer Kontraindikation gegen eine Chemotherapie oder bei geringer Tumorlast kann auch eine Rituximab-Monotherapie eingesetzt werden. In der Erhaltungsphase nach Therapieansprechen (partielle oder vollständige Remission) wird eine Monotherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper fortgeführt (Buske 2023).

#### ***Rezidierte oder refraktäre Patient:innen***

Beim Auftreten eines Rezidivs sollte zunächst eine sekundäre Transformation des FL in ein aggressives Lymphom mittels histologischer Verfahren ausgeschlossen werden.

Die Therapieentscheidung im Rezidiv erfolgt patientenindividuell unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes der Patient:innen. Zudem sollten die spezifischen Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieverfahren berücksichtigt werden (AWMF 2020; Buske 2023).

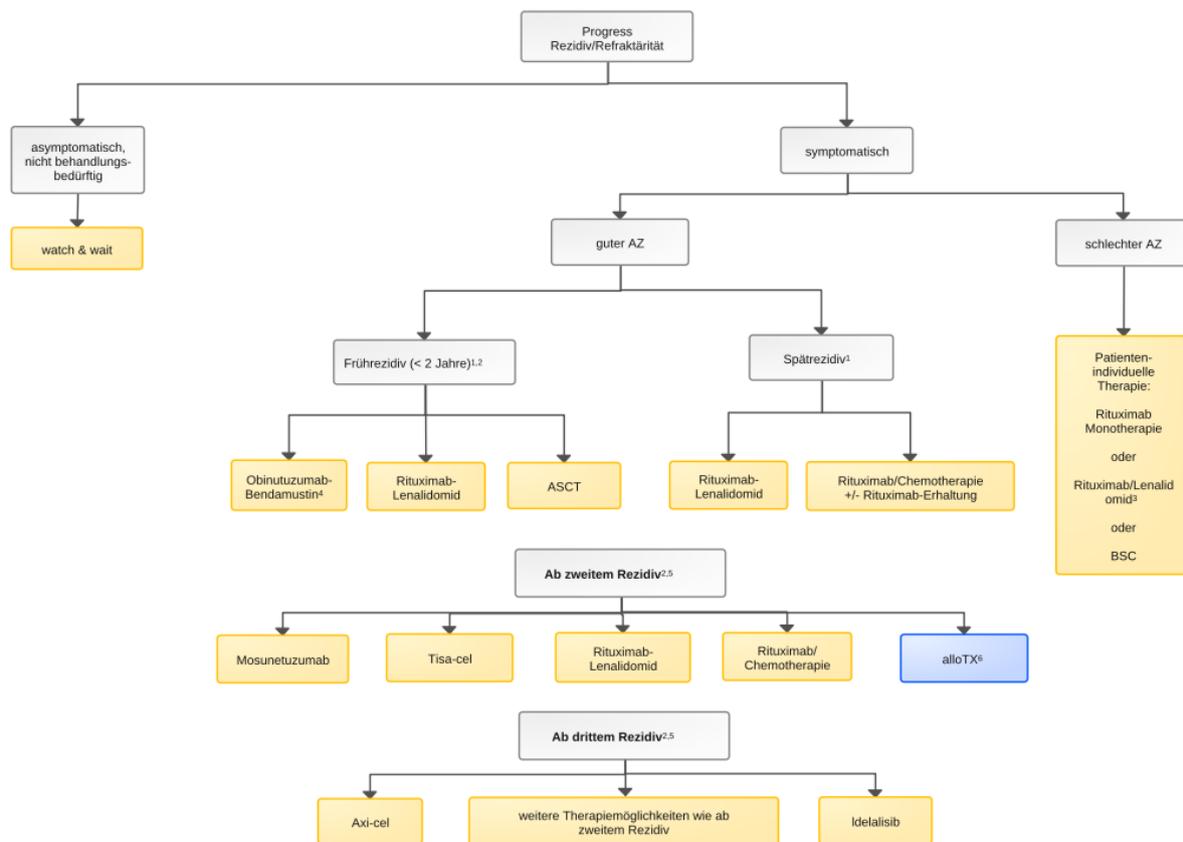


Abbildung 3-1: Empfehlungen zur Rezidivtherapie des FL nach DGHO

Abkürzungen: alloTx: Allogene Transplantation; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplant); Axi-cel: Axicabtagen-Ciloleucel; AZ: Allgemeinzustand; BSC: Best Supportive Care; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie; FL: Follikuläres Lymphom; Tisa-cel: Tisagenlecleucel; watch & wait: Abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung.

Quelle: Buske 2023

Im ersten Rezidiv kann bei symptomatischen Patient:innen mit gutem Allgemeinzustand und einem späten Rezidiv oder Progress (> 2 Jahre nach Therapieende) die Erstlinientherapie wiederholt oder eine präferentiell alternative Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Auch die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid ist eine Option. Im Frührezidiv (< 2 Jahre nach initialer Chemoimmuntherapie) hingegen sollten andere Therapiekombinationen als die zuvor verwendeten eingesetzt werden. Es kann ebenfalls die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid oder bei Refraktärität auf Rituximab (Rezidiv < 6 Monate nach letzter Rituximab-Gabe) eine Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin gegeben werden. Dabei ist zu beachten, dass Bendamustin durch die nachhaltige Suppression der T-Zellfunktion die Wirksamkeit möglicher Folgetherapien negativ beeinflussen kann. Zudem kann geeigneten Patient:innen (jüngere Patient:innen und Patient:innen mit frühem Rezidiv) eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) angeboten werden (AWMF 2020; Buske 2023). Eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) ist kein Standard im ersten Rezidiv und lediglich eine Option bei jüngeren Patient:innen mit einem guten Allgemeinzustand, insbesondere im

Falle eines Rezidivs nach einer autoSZT. Die alloSZT sollte bevorzugt im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführt werden (Buske 2023). Ist der Allgemeinzustand schlecht, wird eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Rituximab-Monotherapie, Rituximab in Kombination mit Lenalidomid oder Best Supportive Care (BSC) empfohlen.

Ab dem zweiten Rezidiv stellen, in Abhängigkeit der Vortherapie und Remissionsdauer, der bispezifische monoklonale Antikörper Mosunetuzumab, Rituximab in Kombination mit Lenalidomid oder in Kombination mit einer Chemotherapie sowie eine CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel eine Option dar (Buske 2023; NCCN 2025). Allerdings wird die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab vor allem zur Behandlung einer Chemotherapie-refraktären Erkrankung in früheren Therapielinien eingesetzt und zählt daher, ebenso wie die Rituximab-Monotherapie, im vorliegenden AWG nicht (mehr) zu den gut begründbaren Therapieoptionen (AWMF 2020; Dreyling 2021; G-BA 2023b). Hingegen konnte sowohl für Mosunetuzumab als auch für Tisagenlecleucel in Phase-II Studien, insbesondere bei stark vorbehandelten Patient:innen, eine hohe Effektivität mit einem Gesamtansprechen (Overall Response, OR) von ca. 80 % und einem kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) von 60 % bei einem gut handhabbarem Sicherheitsprofil gezeigt werden (Bartlett 2023; Budde 2022; Fowler 2022). Entsprechend heben sowohl das NCCN, die DGHO als auch klinische Fachexpert:innen den Stellenwert dieser T-Zell-basierten Immuntherapien gegenüber anderen Therapieoptionen im AWG besonders hervor und betonen zudem auch die Eignung dieser Therapien für Hochrisiko-Patient:innen (Buske 2023; DGHO 2024; G-BA 2023b; NCCN 2025).

Seit August 2024 steht zudem mit Epcoritamab ein weiterer bispezifischer Antikörper zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit einem rezidivierenden oder refraktären FL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie zur Verfügung. Auch diese T-Zell-basierte Immuntherapie zeigt ein hohes Ansprechen (OR von 82 %, CR von 63 %) und wird ebenfalls in den Leitlinien des NCCN als bevorzugte Option ab der dritten Therapielinie genannt (Abbvie 2025; Linton 2023; NCCN 2025).

Die Rituximab-Monotherapie hingegen sollte laut AWMF-Leitlinien lediglich bei älteren oder komorbiden Patient:innen zum Einsatz kommen und gehört aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit und des regelhaften Einsatzes im Rahmen von Vortherapien nicht mehr zum Therapiestandard im vorliegenden AWG (AWMF 2020; DGHO 2024). Ebenso wird die Kombination von Obinutuzumab mit Bendamustin gemäß der aktuelleren Leitlinien, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sowie der Aussagen von klinischen Fachexpert:innen als unübliche Option ab dem zweiten Rezidiv gesehen (Buske 2023; DGHO 2024; G-BA 2023a; NCCN 2025).

Ab dem dritten Rezidiv steht zusätzlich zu den Therapieoptionen des zweiten Rezidivs die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel zur Verfügung und wird aufgrund der hohen Wirksamkeit bei tolerabler Toxizität als relevante Therapieoption empfohlen (Buske 2023; NCCN 2025). Zudem kann ab dem dritten Rezidiv eine Monotherapie mit dem Phosphoinositid 3-Kinase-Inhibitor Idelalisib angeboten werden, wenn das Ansprechen auf die letzte Chemo- und/oder Immuntherapie ungenügend war, d. h. ein Progress innerhalb von sechs Monaten

auftrat. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils wird Idelalisib erst in einer späteren Therapielinie empfohlen (AWMF 2020; Dreyling 2021). Darüber hinaus wird in der Leitlinie des NCCN das kürzlich zugelassene Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab als zusätzliche Option genannt (NCCN 2025). Odronextamab ist seit August 2024 ebenfalls im vorliegenden AWG zugelassen, aber derzeit noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar (EMA 2024b).

### **Therapeutischer Bedarf**

Obwohl sich die Prognose des FL in den letzten Jahrzehnten durch den Einsatz neuerer Therapien verbessert hat, gilt das FL im fortgeschrittenen Stadium in der Regel als nicht heilbar (Friedberg 2023; Gordon 2023). Obwohl die meisten Patient:innen in der Erstlinientherapie meist gut auf die Induktionstherapie ansprechen, nimmt das Ansprechen in den folgenden Therapielinien immer weiter ab. Selbst nach initialer Remission kommt es bei ca. 60 % bis 70 % der Patient:innen zu einem Rückfall der Erkrankung. Etwa 20 % der Patient:innen weisen eine POD24 auf, mit einer Gesamtüberlebenszeit von nur ca. fünf Jahren (Casulo 2015; Fowler 2016; Rivas-Delgado 2019). Mit jedem Rezidiv nehmen sowohl die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes Ansprechen als auch die Dauer des erreichten Ansprechens auf die Therapie ab. In einer Meta-Analyse von 20 Studien mit Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL, die bereits zwei vorherige Therapielinien erhalten haben, lag die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) nur noch bei 58,47 % und der Anteil der Patient:innen, die ein CR erreichten bei unter 20 %. Das mediane OS betrug bei diesen Patient:innen noch 56,57 Monate und das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) lag mit 9,78 Monaten bei unter einem Jahr (Kanters 2023).

Die betroffenen Patient:innen durchlaufen dementsprechend viele Therapielinien, was zu einer immer ungünstigeren Prognose, einschließlich eines erhöhten Risikos einer Transformation in ein aggressives B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-Zell-NHL) führt (Casulo 2015; Casulo 2022b; Dinnessen 2021; Ghione 2023; Kanters 2023; Rivas-Delgado 2019). Ein CR wird in der Drittlinie nur noch von knapp 20 % der Patient:innen erreicht und ein Drittel verstirbt innerhalb von 24 Monaten (Kanters 2023). Entsprechend sinkt das OS von 7,6 Jahren in der Zweitlinie auf 4,8 Jahre in der Drittlinie (Rivas-Delgado 2019). Während nach 24 Monaten noch 66,50 % der Patient:innen mit mindestens zwei vorangegangenen Therapielinien am Leben sind, beträgt die Überlebensrate der Patient:innen mit mindestens drei vorangegangenen Therapielinien nur noch 59,51 %, mit einem ähnlichen Trend beim PFS nach 24 Monaten (28,42 % gegenüber 24,13 %) (Kanters 2023).

Des Weiteren führt der kontinuierliche Einsatz von Anti-FL-Therapien im Krankheitsverlauf zu einem erhöhten Risiko von behandlungsbedingten kumulativen Toxizitäten. Diese umfassen u. a. Kardiomyopathien, Alopezie, Polyneuropathie, Knochenmarks- bzw. Hämatotoxizitäten sowie schwere Infektionen durch eine anhaltende Immunsuppression (Buske 2023). Die im AWG zugelassenen T-Zell-basierten Immuntherapien wie CAR-T-Zellen oder bispezifische Antikörper zeigen entsprechend ihres Wirkmechanismus charakteristische Nebenwirkungen wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom oder Neurologische Toxizitäten. Länger anhaltende Zytopenien wie Neutropenien und schwere Infektionen können analog zu konventionellen Therapien ebenfalls auftreten (Bartlett 2023; Dreyling 2022; Gilead 2024; Jacobson 2022;

Novartis Pharma GmbH 2024; Roche Pharma AG 2024). Hinzu kommt, dass sich sowohl die behandlungs- als auch die krankheitsbedingten Symptome und psychischen Belastungen negativ auf die Lebensqualität der Patient:innen mit einem FL auswirken und im Krankheitsverlauf zu einer sinkenden Lebensqualität führen (Johnson 2024).

Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf nach dauerhaft wirksamen Therapieoptionen mit einer guten Verträglichkeit, welche die Prognose der Patient:innen verbessern und die Lebensqualität erhalten können.

Ein weiteres Problem beim mehrfach rezidierten FL stellt zudem die Entwicklung von Therapieresistenzen, z. B. gegen Anti-CD20-Antikörper und/oder alkylierende Substanzen dar, was neue Behandlungsansätze mit alternativen Wirkmechanismen erfordert (Rivas-Delgado 2019). Folglich haben Patient:innen mit einer Doppel-Refraktärität auf sowohl Anti-CD20-Antikörper als auch Alkylanzien eine besonders schlechte Prognose. Diese zeigt sich in einem deutlich reduzierten medianen PFS von unter 5 Jahren nach der Erstlinientherapie und von nur noch 1,5 Jahren nach der Zweitlinientherapie (Batlevi 2020).

Zusammenfassend stellen insbesondere Patient:innen mit einer POD24, einer Doppel-Refraktärität, einem hohem FLIPI, höherem Alter oder einer hohen (metabolischen) Tumorlast eine Herausforderung in der Dritt- und Folgelinienbehandlung dar und haben daher einen hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf (Cartron 2022). Die Prognose verschlechtert sich mit jedem Rezidiv und jeder weiteren Therapielinie, da sowohl die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes tiefes Ansprechen als auch die Dauer des Ansprechens und letztendlich auch das Gesamtüberleben abnehmen. Zusätzlich erhöht sich das Risiko einer Transformation in ein aggressives B-Zell-NHL. Zudem sinkt die Lebensqualität der Patient:innen u.a. aufgrund der kontinuierlichen Gabe von konventionellen Therapien und der damit verbundenen kumulativen Toxizität zunehmend. Therapeutische Fortschritte und die Zulassung T-Zell-basierter Immuntherapien haben die Behandlungsoptionen im vorliegenden AWG generell und insbesondere auch für Hochrisiko-Patient:innen deutlich verbessert. Dennoch besteht weiterhin ein hoher Bedarf für wirksame und gut verträgliche Therapiemöglichkeiten, die unter Erhalt der Lebensqualität eine langanhaltende Remission induzieren, eine therapiefreie Zeit ermöglichen und das Überleben verlängern können.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Liso-Cel**

Liso-Cel (Breyanzi®) ist eine gegen das CD19-Antigen gerichtete autologe CAR-T-Zelltherapie. Durch eine gezielte genetische Modifikation werden patienteneigene T-Zellen so verändert, dass sie einen CAR auf ihrer Oberfläche exprimieren. Dieser CAR erkennt und bindet spezifisch das CD19-Antigen und versetzt damit das Immunsystem der Patient:innen in die Lage, Lymphomzellen aktiv und zielgerichtet zu bekämpfen (Davila 2012; Sadelain 2013). Da es sich bei Liso-Cel um eine „lebende“ Therapie handelt, kann durch eine einmalige Gabe als Infusion eine langanhaltende anti-tumorale Wirkung erzielt werden, durch welche die Patient:innen zusätzlich von einem therapiefreien Intervall profitieren können. Im Gegensatz dazu erfordern die meisten alternativen Therapieoptionen eine kontinuierliche Gabe bis zur Krankheitsprogression, nicht-akzeptabler Toxizität oder über mehrere

Behandlungszyklen hinweg, was sowohl mit kumulativen Toxizitäten als auch einer eingeschränkten Lebensqualität verbunden sein kann. Der spezielle Wirkmechanismus von Liso-Cel bietet demgegenüber eine hohe Spezifität und Wirksamkeit mit einem gut bekannten und sehr gut handhabbaren Sicherheitsprofil, wie in der Studie TRANSCEND FL gezeigt werden konnte.

In der offenen, globalen, multizentrischen, einarmigen, Multi-Kohorten Phase II-Studie TRANSCEND FL wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Liso-Cel bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem indolentem B-Zell-NHL, einschließlich FL, untersucht (siehe Modul 4 C). In den Kohorten der Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL, die bereits mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, betrug die ORR 93,0 % (95 %-Konfidenzintervall (KI) [86,6; 96,9]). Die Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate, CRR) betrug 90,4 % (95 %-KI [83,4; 95,1]). Die mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) wurde bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23,1 Monaten nicht erreicht (95 %-KI [30,9; N.A.]). Das Ansprechen hielt bei 75,1 % der Patient:innen (95 %-KI [65,6; 82,3]) auch nach 24 Monaten noch an und 88,2 % (95 %-KI [79,7; 93,3]) der Patient:innen benötigten zu diesem Zeitpunkt keine nachfolgende Anti-FL-Therapie. Das mediane OS wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,5 Monaten ebenfalls nicht erreicht. Nach zwei Jahren waren noch 87,5 % der Patient:innen am Leben (95 %-KI [79,7; 92,4]). Die gute Wirksamkeit von Liso-Cel bestätigt sich ebenfalls in den zum Ansprechen durchgeführten Subgruppenanalysen bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale wie beispielsweise einer Doppel-Refraktärität, einer POD24 oder einem hohen FLIPI. Gleichzeitig zeigt sich in der Studie TRANSCEND FL ein erwartbares, bekanntes und sehr gut handhabbares Sicherheitsprofil für Liso-Cel mit einer niedrigen Inzidenzrate an schweren unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) (nach Common Technology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad  $\geq 3$ ) wie einem schweren Zytokin-Freisetzungssyndrom (bei 0,9 % der Patient:innen), einer schweren Neurologischen Toxizität (bei 2,8 %, der Patient:innen) oder schweren Infektion (bei 6,5 % der Patient:innen), die zudem mehrheitlich reversibel waren. Es traten keine Grad 4 oder Grad 5 Zytokin-Freisetzungssyndrome oder Neurologische Toxizitäten auf (Morschhauser 2023). Zudem zeigen die PRO Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität nach einer Behandlung mit Liso-Cel über alle Endpunkte und Erhebungsskalen hinweg eine konstante Verbesserung der Symptome bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Mehrheit der Patient:innen im Studienverlauf (siehe Modul 4 C).

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse der Studie TRANSCEND FL, dass mit Liso-Cel bei erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie inklusive Hochrisiko-Patient:innen sehr hohe Ansprechraten mit tiefem Ansprechen und anhaltender Wirkung erzielt werden konnten. Mit konventionellen (Chemo-) Immuntherapien konnte im vorliegenden AWG hingegen bisher bei deutlich weniger Patient:innen ein komplettes Ansprechen erreicht werden (CRR von ca. 13 bis 34 %) (Flinn 2019; Leonard 2019; Morschhauser 2022; Sehn 2016; Taverna 2016). Gleichzeitig war das Sicherheitsprofil von Liso-Cel mit einer niedrigen Inzidenzrate für ein schweres Zytokin-

Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizitäten sowie Infektionen sehr gut handhabbar (siehe Modul 4 C).

Zusätzlich wird die hohe Wirksamkeit und das sehr gut handhabbare Sicherheitsprofil von Liso-Cel durch Daten aus indirekten Vergleichen (Indirect Treatment Comparison, ITC) gegenüber Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel sowie Mosunetuzumab untermauert. Zusammenfassend zeigte sich für Liso-Cel ein statistisch signifikanter Vorteil in der Wirksamkeit gegenüber Mosunetuzumab in der ORR, der CRR, dem PFS und der DOR sowie ein statistisch signifikanter Vorteil in der CRR gegenüber Tisagenlecleucel und in der CRR und ORR gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel. Die Robustheit dieser Effekte konnte durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt werden, wobei gegenüber Tisagenlecleucel ein zusätzlicher statistisch signifikanter Effekt in der ORR gezeigt werden konnte. In Bezug auf die Sicherheit zeigte Liso-Cel im Vergleich zu Mosunetuzumab einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich CTCAE Grad 3/4 Infektionen bei ansonsten vergleichbarer Verträglichkeit. Auch im Vergleich zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Liso-Cel in mehreren Endpunkten zur Verträglichkeit. Insbesondere gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel wies Liso-Cel statistisch signifikante Vorteile für das Risiko eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), einer jeglichen Neurologischen Toxizität, jegliche Infektionen sowie länger anhaltende Zytopenien auf. Die Robustheit dieser Effekte konnte durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt werden, wobei zusätzliche statistisch signifikante Vorteile von Liso-Cel im Hinblick auf jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom, schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) und schwere Infektion (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) gezeigt werden konnten. Im Vergleich zu Tisagenlecleucel zeigte sich für Liso-Cel ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich jeglicher Neurologischer Toxizität. Auch hier bestätigte eine Sensitivitätsanalyse diesen Vorteil und zeigte zusätzlich einen statistisch signifikanten Vorteil von Liso-Cel in der schweren Neurologischen Toxizität (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) (siehe Modul 4C).

Zusammenfassend konnten mit Liso-Cel bei erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie inklusive der Hochrisiko-Patient:innen sehr hohe Ansprechraten mit tiefem Ansprechen und anhaltender Wirkung erzielt werden. Gleichzeitig war das Sicherheitsprofil mit einer niedrigen Inzidenzrate für ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizitäten sowie Infektionen sehr gut handhabbar.

Im Mai 2024 erhielt Liso-Cel von der FDA in einem beschleunigten Verfahren die Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL, die zwei oder mehr vorherige Linien einer systemischen Therapie erhalten haben und wurde in der Leitlinie des NCCN für BCL als Empfehlung der Kategorie 2A für die Drittlinien- und Folgetherapie bei rezidiviertem oder refraktärem FL aufgenommen (FDA 2024; NCCN 2025). Seit dem 12.03.2025 liegt ebenso die Zulassung der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) für Liso-Cel im vorliegenden AWG vor (EC 2025).

Demnach weist Liso-Cel durch die Kombination aus einem sehr gutem Wirksamkeit- und Sicherheitsprofil einen deutlichen medizinischen Nutzen auf und kann somit den Bedarf nach

einer neuen wirksamen und sicheren Therapie bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktären FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie decken. Liso-Cel bietet die Chance, mit einer einmaligen Gabe Langzeitremissionen zu erzielen, ein therapiefreies Intervall zu ermöglichen sowie mit einer guten Verträglichkeit bzw. einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil die Lebensqualität zu verbessern. Insbesondere auch für Patient:innen mit Hochrisikomerkmale und einer schlechten Prognose stellt Liso-Cel eine wichtige neue Behandlungsoption dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Das FL ist mit 20 bis 35 % aller neu diagnostizierten NHL-Fälle der häufigste Subtyp des indolenten NHL in Westeuropa und den USA und betrifft vorrangig ältere Personen. Der variable Krankheitsverlauf führt zu Überlebenszeiten von einigen Jahren bis Jahrzehnten (Buske 2023). Für die Schätzung der Inzidenz des FL in Deutschland werden die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten in Deutschland (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) verwendet. Dabei handelt es sich um bevölkerungsbezogene Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland. Die Auswertungen des RKI zum FL werden dabei anhand der 10. Revision des Klassifikationssystems der WHO aus dem Jahr 2019 mit dem International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision (ICD-10)-Code C82 „Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom“ erfasst. Dieser umfasst neben den für das hier vorliegende Dossier relevanten FL Grad 1 bis 3A (C82.0 bis C82.3) auch das FL Grad 3B (C82.4), das diffuse und kutane Follikelzentrumslymphom (C82.5 und C82.6), sonstige Typen des FL (C82.7) und das nicht näher bezeichnete FL (C82.9). Zahlen zu den vom AWG umfassten Subentitäten FL Grad 1 bis 3A werden dabei nicht separat ausgewiesen (ZfKD 2022b).

Zur Prävalenz sind über die ZfKD-Datenbank nur zusammengefasste Daten aller NHL-Varianten (ICD-10 C82-88) zugänglich. Eine separate Darstellung der Prävalenz des FL Grad 1 bis 3A ist nicht verfügbar. Daher wurde zur Ermittlung der Prävalenz auf Daten einer Kassendatenanalyse der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus dem kürzlich veröffentlichten Dossier zu Epcoritamab im selben AWG zurückgegriffen (Abbvie 2024).

## Inzidenz

Für das Berichtsjahr 2022 liegt die Inzidenz des FL (ICD-10 C82) in Deutschland bei 2.991 Fällen (ZfKD 2022a). Es zeigen sich keine wesentlichen Änderungen der Erkrankungsraten über die letzten 10 Jahre, sodass von einer gleichbleibenden bzw. leicht sinkenden Inzidenz ausgegangen wird. Sowohl die rohen Raten als auch die Fallzahlen zeigen, dass die Erkrankungsrate bei Männern und Frauen ähnlich hoch ist (siehe Tabelle 3-3) (ZfKD 2022a, 2022b).

Tabelle 3-3: Inzidenz des FL (ICD-10 C82) in Deutschland

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Inzidenz – Fallzahlen in Deutschland</b>											
weiblich	1.634	1.656	1.728	1.674	1.780	1.736	1.628	1.694	1.738	1.687	1.507
männlich	1.432	1.487	1.543	1.589	1.692	1.585	1.686	1.759	1.600	1.510	1.484
gesamt	3.066	3.143	3.271	3.263	3.472	3.321	3.314	3.453	3.338	3.197	2.991
<b>Inzidenz – Rohe Rate pro 100.000 Einwohner</b>											
weiblich	4,0	4,0	4,2	4,0	4,3	4,1	3,9	4,0	4,1	4,0	3,5
männlich	3,6	3,8	3,9	4,0	4,2	3,9	4,1	4,3	3,9	3,7	3,6
gesamt	3,8	3,9	4,0	4,0	4,2	4,0	4,0	4,2	4,0	3,8	3,6
Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases 10. Revision.											
Quelle: ZfKD 2022a, 2022b											

## Prävalenz

Da über die ZfKD-Datenbank keine separaten Daten für das FL Grad 1 bis 3A verfügbar sind, wurden als Grundlage zur Schätzung der Prävalenz Daten der AOK PLUS aus einem kürzlich veröffentlichtem Dossier im selben AWG herangezogen (Abbie 2024; S.28 – 29). Diese beinhalten Daten von 3,6 Millionen gesetzlich Versicherten, die vom Cytel/Ingress-Health in Kooperation mit dem Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e. V. in einer retrospektiven Kohortenanalyse ausgewertet wurden. Die Versichertendaten wurden über einen Zeitraum von 11 Jahren (Januar 2010 bis Dezember 2021) in einer Querschnittsstudie ausgewertet und die Anzahl der in den Jahren 2019 bis 2020 prävalenten Patient:innen mit einem FL (ICD-10 C82) ermittelt. Es ist davon auszugehen, dass die ermittelte Population repräsentativ für die Zielpopulation bzw. die Gesamtpopulation der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist. Um die Patientenzahl auf das relevante AWG erwachsener Patient:innen mit FL Grad 1 bis 3A einzuschränken, wurde die Differenz der Anzahl an Patient:innen mit Gesamt-FL (ICD-10 C82) und FL Grad 3B (ICD-10 C82.4) gebildet. Diese Prävalenzdaten wurden wiederum auf die Anzahl der erwachsenen Gesamtbevölkerung des Statistischen Bundesamtes (Deutsches Statistik-Informationssystem, DESTATIS) in diesen Jahren (2019: 69.488.809 und 2020: 69.411.087) hochgerechnet. Es ergeben sich die in der Tabelle 3-4 dargestellten Zahlen zur Prävalenz.

Tabelle 3-4: Prävalenz des FL in Deutschland

	Prävalenz FL Rohe Rate pro 100.000 Einwohner			Prävalenz Fallzahlen FL Grad 1 bis 3A für Erwachsene in Deutschland
	FL gesamt (ICD-10 C82)	FL Grad 3B (ICD-10 C82.4)	FL Grad 1 bis 3A (ICD-10 C82.0- C82.3)	
<b>2019</b>				
Rohe Rate	18,10	1,25	16,85	11.709
Altersadjustiert	17,19	1,16	16,03	11.139
Geschlechtsadjustiert	18,01	1,25	16,76	11.646
Alters- und Geschlechtsadjustiert	16,72	1,16	15,56	10.812
<b>2020</b>				
Rohe Rate	18,99	1,38	17,61	12.223
Altersadjustiert	18,15	1,29	16,86	11.703
Geschlechtsadjustiert	18,94	1,39	17,55	12.182
Alters- und Geschlechtsadjustiert	17,64	1,26	16,38	11.370
Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases 10. Revision. Quelle: Abbvie 2024				

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Liso-Cel (Breyanzi®)	394 bis 599	346 bis 525
Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Die Zielpopulation von Liso-Cel umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2025b).

Angaben zur Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation finden sich in früheren Nutzenbewertungsverfahren. Relevante und abgeschlossene Verfahren im AWG umfassen die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel (GKV-Zielpopulation = 667 Patient:innen, Spanne: 647 bis 686) und Mosunetuzumab (GKV-Zielpopulation Spanne = 396 bis 719 Patient:innen) sowie Zanubrutinib (GKV-Zielpopulation = 572 Patient:innen, Spanne: 370 bis 844) (BeiGene Germany GmbH 2023: S.47; Novartis Pharma GmbH 2022: S.30; Roche Pharma AG 2022: S.27). Die Zahlen des Tisagenlecleucel-Dossiers wurden vom G-BA trotz Unsicherheiten akzeptiert (G-BA 2022d: S.12). Die Patientenzahlen aus dem Mosunetuzumab-Dossier wurden vom G-BA wegen zu vieler Unsicherheiten kritisiert und es wurde vom G-BA auf die Zahlen aus dem Tisagenlecleucel-Verfahren zurückgegriffen (G-BA 2022c: S.10-11). Die Zahlen des Zanubrutinib-Dossiers basierten auf einer Datenbankanalyse des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef), die aus den Daten von 9 Millionen gesetzlich Versicherten aus den Jahren 2016 bis 2021 stammten (BeiGene Germany GmbH 2023: S.47-53). Diese wurden vom G-BA aufgrund des längeren Beobachtungszeitraumes, der aktuelleren Daten und der detaillierteren Angaben zur Abgrenzung der Therapielinien als geeigneter eingeschätzt als die in der Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel ermittelten Patientenzahlen und entsprechend vom G-BA für die Herleitung herangezogen (G-BA 2024a: S.12).

Des Weiteren sind aktuellere Zahlen im AWG aus dem zuletzt veröffentlichten Dossier zur Nutzenbewertung von Epcoritamab verfügbar (GKV-Zielpopulation = 427 Patient:innen, Spanne: 334 bis 520) (Abbvie 2024: S.32). Zur Herleitung der Zielpopulation verwendete der

Hersteller in diesem Verfahren eine in Auftrag gegebene Analyse mit Kassendaten der AOK PLUS sowie ergänzend die vom G-BA bereits als valide eingestufteten Daten des Zanubrutinib-Dossiers aus einer Routinedatenanalyse des InGef. Die im Epcoritamab-Verfahren verwendete Herleitung aus der Kombination der Analyse der AOK PLUS und der InGef-Routinedaten liefert im Vergleich zu den Daten des Zanubrutinib-Dossiers zusätzliche relevante Daten aus dem deutschen Versorgungskontext. Der Datensatz der AOK PLUS umfasst Daten von etwa 3,6 Millionen Versicherten. Aufgrund einheitlicher Regelungen im Gesundheitswesen, standardisierter Datenerfassungsanforderungen und gleichberechtigtem Zugang zu Gesundheitsressourcen ist kein signifikanter Unterschied im Behandlungsmuster zwischen AOK PLUS-Versicherten und Versicherten anderer gesetzlicher Krankenkassen sowie deutscher Regionen zu erwarten. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der AOK PLUS-Datensatz ein repräsentatives Bild der Behandlung der Patient:innen im AWG in Deutschland liefert. Darüber hinaus erstreckt sich der AOK PLUS-Datensatz über einen Zeitraum von 11 Jahren (01. Januar 2010 bis 31. Dezember 2021) und stellt damit den Datensatz mit dem längsten Beobachtungszeitraum im vorliegenden AWG dar. Folglich wurden diese Daten als die zum aktuellen Zeitpunkt bestmögliche Schätzung der Patientenzahlen in der Zielpopulation für das vorliegende Dossier von Liso-Cel herangezogen. Das detaillierte Vorgehen ist dem entsprechenden Epcoritamab-Dossier zu entnehmen und wird im Folgenden kurz zusammengefasst (Abbvie 2024: S.34-35).

### ***Schritt 1: Prävalenz des FL Grad 1 bis 3A bei Erwachsenen im Jahr 2025***

Entsprechend des Vorgehens im Epcoritamab-Dossier wird im vorliegenden Dossier für die Ermittlung der Patientenzahlen der Untergrenze auf eine Analyse von Routinedaten der AOK PLUS und für die Ermittlung der Obergrenze auf Modul 3A des Dossiers zum Verfahren von Zanubrutinib aus dem Jahr 2023 zurückgegriffen. Die Betrachtung beider Analysen zur Definition der Unter- und Obergrenze der Prävalenz trägt dazu bei, die Validität der bisher limitierten Datenbasis zu verbessern. Für die Bestimmung der Prävalenz des FL Grad 1 bis 3A bei Erwachsenen im Jahr 2025 wird für die Untergrenze die prognostizierte Prävalenzfallzahl für das Jahr 2025 aus Tabelle 3-7, Modul 3A des Epcoritamab-Dossiers herangezogen (Abbvie 2024: S.31). Für die Bestimmung der Obergrenze werden die prognostizierten Prävalenzfallzahlen für 2025 der Tabelle 3-9, Modul 3A des Zanubrutinib-Dossiers verwendet (BeiGene Germany GmbH 2023: S.46). Wie auch das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Epcoritamab anmerkt, könnte die Einbeziehung aller Altersgruppen in der InGef-Datenbankanalyse, anstelle der Einschränkung auf Erwachsene entsprechend dem vorliegenden AWG, bei der Berechnung der oberen Grenze zu einer gewissen Überschätzung der Prävalenz des FL führen (IQWiG 2024). Die Zahl der prävalenten erwachsenen Patient:innen mit FL Grad 1 bis 3A liegt somit bei 13.145 bis 19.981 im Jahr 2025 (siehe Tabelle 3-6).

### ***Schritt 2: Anteil der Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem FL Grad 1 bis 3A nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie***

Zur weiteren Berechnung der Zielpopulation wird der Anteil der Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem FL Grad 1 bis 3A nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie aus dem Zanubrutinib-Dossier übernommen und auf die prävalenten Patient:innen im Jahr 2025

aus Schritt 1 angewendet. Hierfür wurden im Zanubrutinib-Dossier in der InGef-Routinedatenanalyse Patient:innen identifiziert, die eine FL-Diagnose (ICD-10 C82, C82.0, C82.1, C82.3) im Jahr 2021 hatten, von 2014 bis 2021 durchgehend versichert und Ende 2021 volljährig waren. Der Anteil der Patient:innen, der im Jahre 2022 eine FL-spezifische Therapie erhielt, im Beobachtungszeitraum von 2014 bis 2022 zwei definierte FL-spezifische Vortherapien erhalten hatte und im Jahr 2022 mindestens eine Drittlinientherapie begonnen hat, lag bei 3 % (BeiGene Germany GmbH 2023: S.49-51). Der Einbezug von Patient:innen mit einer Indikation für eine SZT in die InGef-Datenbankanalyse könnte dabei zu einer gewissen Überschätzung der Anzahl der Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL Grad 1 bis 3A nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie führen, da davon ausgegangen werden kann, dass im vorliegenden AWG eine SZT nicht angezeigt ist (G-BA 2024b; IQWiG 2024). Angewendet auf die Prävalenzfallzahl aus Schritt 1 ergibt sich damit eine Anzahl von 394 bis 599 Patient:innen.

### **Schritt 3: Patient:innen in der GKV-Zielpopulation**

Laut Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) waren zum letzten verfügbaren Ganzjahres-Datenstand im Jahr 2023 durchschnittlich 74.256.932 Personen in Deutschland gesetzlich krankenversichert (BMG 2024: S.6). Bezogen auf den Bevölkerungsstand des gleichen Jahres von 84.669.326 Personen in Deutschland, beläuft sich der Anteil der GKV-Versicherten auf 87,7 % (destatis 2024a: S.1). Angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt 2 ergeben sich 346 bis 525 Patient:innen in der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 3-6: Schritte zur Ermittlung der Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen	Anteil vom vorherigen Schritt (%)	Anzahl der Patient:innen
1	Prognostizierte Prävalenz des FL Grad 1 bis 3A in Deutschland im Jahr 2025	-	13.145 bis 19.981 <sup>a</sup>
2	Davon mindestens 2 FL-spezifische Vortherapien	3,0	394 bis 599
3	Davon in der GKV-Zielpopulation	87,7	346 bis 525
<b>Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation</b>			<b>346 bis 525</b>
a: Die Untergrenze bezieht sich auf Erwachsene, die Obergrenze auf alle Altersgruppen. Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: Abbvie 2024; BeiGene Germany GmbH 2023; BMG 2024; BMS 2025a			

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Für eine Prognose hinsichtlich der zu erwartenden Änderungen der Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren wird die Punktprävalenz aus Tabelle 3-6 für die deutsche GKV-Population bestimmt und auf die zu erwartende Entwicklung der

Bevölkerungsrate auf Basis der Daten des statistischen Bundesamtes (15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2070, Alter  $\geq 18$  Jahre, Variante 2 Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat) in den kommenden 5 Jahren angewendet (destatis 2024b). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz der Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation 2025 bis 2030

Jahr	Gesamtbevölkerung	GKV-Bevölkerung (87,7%)	Punktprävalenz im Jahr 2025	Patienten in der GKV-Zielpopulation
2025	84.756.900	74.331.801	0,587 (0,465 bis 0,706)	436 (346 bis 525)
2026	84.877.900	74.437.918	0,587 (0,465 bis 0,706)	437 (346 bis 526)
2027	84.977.400	74.525.180	0,587 (0,465 bis 0,706)	437 (347 bis 526)
2028	85.055.900	74.594.024	0,587 (0,465 bis 0,706)	438 (347 bis 527)
2029	85.113.900	74.644.890	0,587 (0,465 bis 0,706)	438 (347 bis 527)
2030	85.151.700	74.678.041	0,587 (0,465 bis 0,706)	438 (347 bis 527)

Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.  
Quelle: BMG 2024; BMS 2025a; destatis 2024b

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Liso-Cel (Breyanzi®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	nicht quantifizierbar	346 bis 525
Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-8 angegebene Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl gesetzlich versicherter Patient:innen in der Zielpopulation im AWG von Liso-Cel.

Es ergeben sich im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens keine Unterschiede für bestimmte Patientengruppen innerhalb des AWG (siehe Modul 4 C).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2**

Die Beschreibung der Erkrankung sowie die Ableitung des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Basis aktueller nationaler und internationaler relevanter Leitlinien im AWG sowie medizinischer Fachpublikationen. Der Identifikation der Quellen lag eine Recherche in den nationalen und internationalen Leitliniendatenbanken sowie den Internetseiten fachspezifischer Gesellschaften bzw. Arbeitsgemeinschaften zugrunde. Gesucht wurde sowohl nach dem deutschen als auch englischen indikationsspezifischen Überbegriff „Follikuläres Lymphom“ bzw. „follicular lymphoma“. Die Informationen wurden kontinuierlich durch orientierende Literaturrecherchen ergänzt.

### **Abschnitt 3.2.3**

Zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz des FL in Deutschland wurden entsprechende Datenbankabfragen zu spezifischen epidemiologischen Kennzahlen auf der Homepage des ZfKD ([www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de)) durchgeführt. Zudem wurde auf Daten aus einem früheren Nutzenbewertungsverfahren im AWG zurückgegriffen (Abbvie 2024). Die letzte Abfrage der Datenbank sowie der Dokumente erfolgte am 16.01.2025.

### **Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5**

Für die Ermittlung der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation wurde, wie im entsprechenden Absatz beschrieben, auf frühere Verfahren im AWG von Liso-Cel zurückgegriffen (Abbvie 2024; BeiGene Germany GmbH 2023; G-BA 2022a, 2022b, 2024a; Novartis Pharma GmbH 2022; Roche Pharma AG 2022).

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Abbvie 2024. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Epcoritamab (Tepkinly®): Modul 3 A Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7977/2024\\_09\\_13\\_Modul3A\\_Epcoritamab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7977/2024_09_13_Modul3A_Epcoritamab.pdf), abgerufen am: 16.01.2025.
2. Abbvie 2025. *Fachinformation Tepkinly® 48mg Injektionslösung: Stand Januar 2025.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024157>, abgerufen am: 10.02.2025.

3. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. 2022. *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms*. *Leukemia* 36 (7), S. 1720–1748.
4. Bartlett N. L., Assouline S., Giri P. et al. 2023. *Mosunetuzumab monotherapy is active and tolerable in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma*. *Blood advances* 7 (17), S. 4926–4935.
5. Batlevi C. L., Sha F., Alperovich A. et al. 2020. *Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups*. *Blood cancer journal* 10 (74), S. 1–12.
6. BeiGene Germany GmbH 2023. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Zanubrutinib (Brukinsa®): Modul 3A Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem folliculärem Lymphom, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7290/2023\\_12\\_08\\_Modul3A\\_Zanubrutinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7290/2023_12_08_Modul3A_Zanubrutinib.pdf), abgerufen am: 16.01.2025.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025a. *Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation von Liso-Cel*.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025b. *Fachinformation BREYANZI®: Stand März 2025*. Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/Breyanzi>, abgerufen am: 18.03.2025.
9. Budde L. E., Assouline S., Sehn L. H. et al. 2022. *Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 40 (5), S. 481–491.
10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2023: (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13)*. Stand: 7. Mai 2024. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf), abgerufen am: 07.11.2024.
11. Buske C., Dreyling M., Herfarth K. et al. 2023. *Leitlinie: Follikuläres Lymphom*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@pdf-latest?filename=follikulaeres-lymphom.pdf>, abgerufen am: 17.06.2024.
12. Buske C., Hoster E., Dreyling M. et al. 2006. *The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome*. *Blood* 108 (5), S. 1504–1508.
13. Carbone A., Roulland S., Gloghini A. et al. 2019. *Follicular lymphoma*. *Nature reviews. Disease primers* 5 (83), S. 1–20.
14. Carbone P. P., Kaplan H. S., Musshoff K. et al. 1971. *Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification*. *Cancer research* 31 (11), S. 1860–1861.

15. Cartron G. und Trotman J. 2022. *Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma*. *Haematologica* 107 (1), S. 7–18.
16. Casulo C., Byrtek M., Dawson K. L. et al. 2015. *Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (23), S. 2516–2522.
17. Casulo C., Dixon J. G., Le-Rademacher J. et al. 2022a. *Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials*. *Blood* 139 (11), S. 1684–1693.
18. Casulo C., Larson M. C., Lunde J. J. et al. 2022b. *Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study*. *The Lancet. Haematology* 9 (4), S. e289-e300.
19. Davila M. L., Brentjens R., Wang X. et al. 2012. *How do CARs work?: Early insights from recent clinical studies targeting CD19*. *Oncoimmunology* 1 (9), S. 1577–1583.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) 2024. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V Zanubrutinib (follikuläres Lymphom)*. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/zanubrutinib/zanubrutinib-fl-dgho-gla-stellungnahme-20240405.pdf>, abgerufen am: 17.06.2024.
21. Dinnessen M. A. W., Visser O., Tonino S. H. et al. 2021. *Risk of second primary malignancies in patients with follicular lymphoma: a population-based study in the Netherlands, 1989-2018*. *Blood cancer journal* 11 (11), S. 179.
22. Dreyling M., Dickinson M., Martinez Lopez J. et al. 2022. *Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL) Treated with Tisagenlecleucel in the Elara Trial*. *Blood* 140 (Supplement 1), S. 1459–1463.
23. Dreyling M., Ghielmini M., Rule S. et al. 2021. *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 32 (3), S. 298–308.
24. European Commission (EC) 2025. *COMMISSION IMPLEMENTING DECISION: of 12.3.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2022) 2308(final) for “Breyanzi - lisocabtagene maraleucel”, a medicinal product for human use*. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1631.htm#mod\\_download](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1631.htm#mod_download), abgerufen am: 01.04.2025.
25. European Medicines Agency (EMA) 2024a. *Breyanzi Procedural steps taken and scientific information after the authorisation*. Verfügbar unter:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/breyanzi-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/breyanzi-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf), abgerufen am: 17.02.2025.

26. European Medicines Agency (EMA) 2024b. *Ordspono, Odronextamab, Authorisation Details*. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ordspono>, abgerufen am: 20.03.2025.
27. Flinn I. W., van der Jagt R., Kahl B. et al. 2019. *First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study*. *Journal of Clinical Oncology* 37 (12), S. 984–991.
28. Fowler N. 2016. *Frontline strategy for follicular lymphoma: are we ready to abandon chemotherapy?* *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2016 (1), S. 277–283.
29. Fowler N. H., Dickinson M., Dreyling M. et al. 2022. *Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial*. *Nature medicine* 28 (2), S. 325–332.
30. Freedman A. und Jacobsen E. 2020. *Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management*. *American journal of hematology* 95 (3), S. 316–327.
31. Friedberg J. W. 2023. *Update on follicular lymphoma*. *Hematological oncology* 41 Suppl 1 (Suppl 1), S. 43–47.
32. Gatto D. und Brink R. 2010. *The germinal center reaction*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126 (5), S. 898–907.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022a. *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) Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5769/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Mosunetuzumab\\_D-825\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5769/2022-12-15_AM-RL-XII_Mosunetuzumab_D-825_BAnz.pdf), abgerufen am: 17.06.2024.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022b. *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) Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5751/2022-12-01\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_D-831\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5751/2022-12-01_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-831_BAnz.pdf), abgerufen am: 17.06.2024.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022c. *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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln*

- mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9104/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Mosunetuzumab\\_D-825\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9104/2022-12-15_AM-RL-XII_Mosunetuzumab_D-825_TrG.pdf), abgerufen am: 15.10.2024.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022d. *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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9076/2022-12-01\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_D-831\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9076/2022-12-01_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-831_TrG.pdf), abgerufen am: 15.10.2024.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023a. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V: Vorgang: 2023-B-276-z Zanubrutinib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7296/2023-12-15\\_Informationen-zVT\\_Zanubrutinib\\_D-1002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7296/2023-12-15_Informationen-zVT_Zanubrutinib_D-1002.pdf), abgerufen am: 17.06.2024.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (D-889)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06\\_Wortprotokoll\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-889.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf), abgerufen am: 10.07.2024.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6637/2024-06-06\\_AM-RL\\_XII-XIIa\\_Zanubrutinib\\_D-1002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6637/2024-06-06_AM-RL_XII-XIIa_Zanubrutinib_D-1002.pdf), abgerufen am: 18.07.2024.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-186 Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom*.
41. Ghione P., Palomba M. L., Ghesquieres H. et al. 2023. *Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study*. *Haematologica* 108 (3), S. 822–832.
42. Gilead 2024. *Fachinformation Yescarta®: Stand Juli 2024*. Verfügbar unter: <https://www.gileadpro.de/-/media/project/gileadpro/germany/product->

catalog/yescarta/fachinformation/fachinformation\_yescarta\_infusionsdispersion\_gilead.pdf, abgerufen am: 03.10.2024.

43. Gordon M. J., Smith M. R. und Nastoupil L. J. 2023. *Follicular lymphoma: The long and winding road leading to your cure?* Blood reviews 57 (100992), S. -.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. *Epcoritamab (follikuläres Lymphom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7980/2024-09-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Epcoritamab\\_D-1106.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7980/2024-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Epcoritamab_D-1106.pdf), abgerufen am: 03.02.2025.
45. Jacobson C. A., Chavez J. C., Sehgal A. R. et al. 2022. *Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial*. The Lancet. Oncology 23 (1), S. 91–103.
46. Johnson P. C., Bailey A., Ma Q. et al. 2024. *Quality of Life Evaluation in Patients with Follicular Cell Lymphoma: A Real-World Study in Europe and the United States*. Advances in therapy 41 (8), S. 3342–3361.
47. Kanters S., Ball G., Kahl B. et al. 2023. *Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis*. BMC cancer 23 (1), S. 74.
48. Küppers R. und Stevenson F. K. 2018. *Critical influences on the pathogenesis of follicular lymphoma*. Blood 131 (21), S. 2297–2306.
49. Kurz K. S., Kalmbach S., Ott M. et al. 2023. *Follicular Lymphoma in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Biological Data*. Cancers 15 (3), S. 1–20.
50. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF) 2020. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom: Version 1.0 – Juni 2020* AWMF-Registernummer: 018/033OL. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLk\\_S3\\_Follikulaeres\\_Lymphom\\_2020-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLk_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf), abgerufen am: 17.06.2024.
51. Leonard J. P., Trneny M., Izutsu K. et al. 2019. *AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 37 (14), S. 1188–1199.
52. Linton K., Jurczak W., Lugtenburg P. et al. 2023. *Epcoritamab SC Monotherapy Leads to Deep and Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: First Data Disclosure from the Epcore NHL-1 Follicular Lymphoma Dose-Expansion Cohort*. Blood 142 (Supplement 1), S. 1655–1657.
53. Lister T. A., Crowther D., Sutcliffe S. B. et al. 1989. *Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 7 (11), S. 1630–1636.

54. Mesin L., Ersching J. und Victora G. D. 2016. *Germinal Center B Cell Dynamics*. *Immunity* 45 (3), S. 471–482.
55. Morschhauser F., Dahiya S., Palomba M. L. et al. 2023. *TRANSCEND FL: Phase 2 Study Primary Analysis of Lisocabtagene Maraleucel as Second-Line Therapy in Patients with High-Risk Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma*. *Blood* 142 (Supplement 1), S. 602.
56. Morschhauser F., Nastoupil L., Feugier P. et al. 2022. *Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R(2)) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma*. *Journal of Clinical Oncology* 40 (28), S. 3239–3245.
57. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-Cell Lymphomas*. Version 1.2025 - December 20, 2024. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf), abgerufen am: 18.03.2025.
58. Novartis Pharma GmbH 2022. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Kymriah®): Modul 3 A Stand: 25.05.2022 Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5819/2022\\_05\\_25\\_Modul3A\\_Tisagenlecleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5819/2022_05_25_Modul3A_Tisagenlecleucel.pdf), abgerufen am: 16.01.2025.
59. Novartis Pharma GmbH 2024. *Fachinformation Kymriah®: Stand August 2024*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022124/kymriah-r-1-2-106-bis-6-108-zellen-infusionsdispersion?query=tisa>, abgerufen am: 27.09.2024.
60. Rivas-Delgado A., Magnano L., Moreno-Velázquez M. et al. 2019. *Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era*. *British journal of haematology* 184 (5), S. 753–759.
61. Roche Pharma AG 2022. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mosunetuzumab (Lunsumio®): Modul 3 A Mosunetuzumab als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5837/2022\\_06\\_20\\_Modul3A\\_Mosunetuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5837/2022_06_20_Modul3A_Mosunetuzumab.pdf), abgerufen am: 16.01.2025.
62. Roche Pharma AG 2024. *Fachinformation Lunsumio®: Stand September 2024*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023719/lunsumio-r?query=Lunsum>, abgerufen am: 27.09.2024.
63. Rodgers T. D., Casulo C., Boissard F. et al. 2021. *Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies*. *Oncology and therapy* 9 (2), S. 329–346.

64. Sadelain M., Brentjens R. und Rivière I. 2013. *The basic principles of chimeric antigen receptor design*. *Cancer discovery* 3 (4), S. 388–398.
65. Schmidt C., Fingerle-Rowson G., Boehme A. et al. 2015. *Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany: years 2006–2009*. *Leukemia & Lymphoma* 56 (3), S. 694–702.
66. Sehn L. H., Chua N., Mayer J. et al. 2016. *Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial*. *The Lancet. Oncology* 17 (8), S. 1081–1093.
67. Solal-Celigny P. 2006. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*. *Current treatment options in oncology* 7 (4), S. 270–275.
68. Statistisches Bundesamt (destatis) 2024a. *Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023*. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2023.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2023.html?view=main[Print]), abgerufen am: 12.11.2024.
69. Statistisches Bundesamt (destatis) 2024b. *Statistischer Bericht: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Deutschland*. Berichtszeitraum 2021-2070. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/statistischer-bericht-bvb-deutschland-2070-5124202219005.xlsx>, abgerufen am: 12.11.2024.
70. Taverna C., Martinelli G., Hitz F. et al. 2016. *Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03*. *Journal of Clinical Oncology* 34 (5), S. 495–500.
71. U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2024. *SUPPLEMENT ACCELERATED APPROVAL: Our STN: BL 125714/225*. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/178659/download?attachment>, abgerufen am: 08.07.2024.
72. ZfKD 2022a. *Datenbankabfrage FL (ICD-10 C82) Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html), abgerufen am: 16.01.2025.
73. ZfKD 2022b. *Datenbankabfrage FL (ICD-10 C82), Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html), abgerufen am: 16.01.2025.
74. Zoellner A., Herfarth K., Herold M. et al. 2021. *Clinical Practice Guideline: Follicular Lymphoma—Diagnosis, Treatment, and Follow-up*. *Deutsches Arzteblatt international* 118 (Forthcoming), S. 320–325.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von $100 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+- Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44$ bis $120 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15 eines 21-Tage-Zyklus  <u>Folgezyklen:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8 bis 17 Zyklen	<u>Zyklus 1:</u> 3  <u>Folgezyklen:</u> 1	10 bis 19
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von $0,6$ bis $6 \times 10^8$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 3 Linien einer systemischen Therapie	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von $2 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg KG (Spanne: $1 \times 10^6$ bis $2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal $2 \times 10^8$ Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)
Epcoritamab (Tepkinly®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<u>Zyklus 1 bis 3:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Zyklus 4 bis 9:</u> Tag 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Folgezyklen:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	<u>Zyklus 1 bis 3:</u> 4  <u>Zyklus 4 bis 9:</u> 2  <u>Folgezyklen:</u> 1	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 28  <u>Folgejahre:</u> 13
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; FL: Follikuläres Lymphom; KG: Körpergewicht; r/r: Rezidiert oder refraktär.</p> <p>Quelle: Abbvie 2025a, 2025b; BMS 2025b; Gilead 2024; Novartis Pharma GmbH 2024; Roche Pharma AG 2024</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-9 beziehen sich auf das zu bewertende Arzneimittel Liso-Cel sowie die in Abschnitt 3.1.1 benannten Wirkstoffe der zVT und sind den Angaben der jeweiligen Fachinformationen entnommen.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Liso-Cel (Breyanzi®)***

Laut Fachinformation wird Liso-Cel (Breyanzi®) als einmalige Infusion mit einer Zieldosis von  $100 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten), innerhalb eines Bereichs von 44 bis  $120 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen verabreicht. Die beiden Komponenten (CD4+- und CD8+-T-Zellen) werden voneinander getrennt infundiert (BMS 2025b). Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient:in 1 Behandlung bzw. 1 Behandlungstag im 1. Behandlungsjahr. Es erfolgen keine weiteren Gaben in den Folgejahren

### **Zweckmäßige Vergleichstherapien**

#### ***Mosunetuzumab (Lunsumio®)***

Laut Fachinformation wird Mosunetuzumab alle 21 Tage als intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht. Im 1. Zyklus erfolgt die Gabe an Tag 1, 8 und 15, in allen weiteren Zyklen erfolgt die Gabe an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. Mosunetuzumab soll über 8 Zyklen verabreicht werden, es sei denn, bei den Patient:innen kommt es zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression. Bei Patient:innen, die ein vollständiges Ansprechen erreichen, ist keine weitere Behandlung über 8 Zyklen hinaus erforderlich. Patient:innen, die nach der Behandlung mit 8 Zyklen von Mosunetuzumab ein partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung erreichen, sollen 9 Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) verabreicht werden, es sei denn, es kommt zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression (Roche Pharma AG 2024).

#### ***Tisagenlecleucel (Kymriah®)***

Laut Fachinformation besteht die Behandlung mit Tisagenlecleucel aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n). Die Dosis der patientenspezifisch hergestellten Infusion liegt in einem Bereich von 0,6 bis  $6 \times 10^8$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht (KG)). Die zelluläre Zusammensetzung und die finale Zellzahl variieren zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen (Novartis Pharma GmbH 2024). Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient:in 1 Behandlung bzw. 1 Behandlungstag im 1. Behandlungsjahr. Es erfolgen keine weiteren Gaben in den Folgejahren.

#### ***Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)***

Laut Fachinformation besteht die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem Infusionsbeutel. Die Zieldosis beträgt  $2 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg KG (innerhalb eines Bereichs von  $1 \times 10^6$  bis  $2 \times 10^6$  Zellen/kg) mit maximal  $2 \times 10^8$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen für Patient:innen mit einem KG von 100 kg und

darüber (Gilead 2024). Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient:in 1 Behandlung bzw. 1 Behandlungstag im 1. Behandlungsjahr. Es erfolgen keine weiteren Gaben in den Folgejahren.

### ***Epcoritamab (Tepkinly®)***

Laut Fachinformation wird Epcoritamab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität in Zyklen von 28 Tagen als subkutane Injektion verabreicht. Damit ergeben sich 13 Zyklen pro Behandlungsjahr. In Zyklus 1 bis 3 erfolgt die Gabe an Tag 1, 8, 15 und 22, in Zyklus 4 bis 9 an den Tagen 1 und 15 und in den Folgezyklen an Tag 1 eines jeden 28-Tage-Zyklus (Abbvie 2025a, 2025b).

### **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	1	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von $100 \times 10^6$ CAR positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+- Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44$ bis $120 \times 10^6$ CAR positiven lebensfähigen T-Zellen. Jede Durchstechflasche enthält 4,6 ml Infusionsdispersion. Um die Liso-Cel-Dosis zu erreichen, kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8+-Zellkomponente und/oder der CD4+- Zellkomponente notwendig sein.	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	10 bis 19	<u>Zyklus 1:</u> 1 mg an Tag 1, 2 mg an Tag 8, 60 mg an Tag 15 <u>Zyklus 2:</u> 60 mg an Tag 1 <u>ab Zyklus 3:</u> 30 mg an Tag 1	303 bis 573 mg
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	1	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von $0,6$ bis $6 \times 10^8$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Jeder Infusionsbeutel enthält 10 bis 30 ml oder 30 bis 50 ml der Zell-Dispersion.	
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 3 Linien einer systemischen Therapie	1	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von $2 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg KG (Spanne: $1 \times 10^6$ bis $2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal $2 \times 10^8$ Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion.	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Epcoritamab (Tepkinly®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 28  <u>Folgejahre:</u> 13	<u>Zyklus 1:</u> 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 3 mg an Tag 15, 48 mg an Tag 22 eines 28-Tage-Zyklus  <u>Zyklus 2 bis 3:</u> 48 mg wöchentlich <u>Zyklus 4 bis 9:</u> 48 mg alle 2 Wochen <u>Folgezyklen:</u> 48 mg alle 4 Wochen	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 1.203,96 mg  <u>Folgejahre:</u> 624 mg
Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CD: Cluster of Differentiation; FL: Follikuläres Lymphom; KG: Körpergewicht; r/r: Rezidiert oder refraktär.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient:in in Tabelle 3-10 erfolgt anhand der Dosierungsangaben der jeweiligen Fachinformationen.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Liso-Cel (Breyanzi®)*

Gemäß Fachinformation von Breyanzi® erfolgt die Gabe von Liso-Cel als einmalige Infusion mit einer Zieldosis von  $100 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von  $44$  bis  $120 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Um die Liso-Cel-Dosis zu erreichen, kann mehr als eine Durchstechflasche mit jeweils 4,6 ml der CD8+-Zellkomponente und/oder der CD4+-Zellkomponente notwendig sein. Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient:in ein entsprechender Jahresverbrauch einer patientenspezifischen Infusion mit einer Zieldosis von  $100 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen

T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von  $44$  bis  $120 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (BMS 2025b). Aufgrund der einmaligen Gabe entspricht dies dem Verbrauch im 1. Behandlungsjahr.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapien**

#### ***Mosunetuzumab (Lunsumio®)***

Mosunetuzumab wird im 1. Zyklus an Tag 1 in einer Dosierung von 1 mg, an Tag 8 in einer Dosierung von 2 mg und an Tag 15 in einer Dosierung von 60 mg verabreicht. In Zyklus 2 erfolgt die Gabe an Tag 1 in einer Dosierung von 60 mg und ab Zyklus 3 in einer Dosierung von jeweils 30 mg (Roche Pharma AG 2024). Der Jahresverbrauch beläuft sich somit bei 8 bis 17 Zyklen auf 303 bis 573 mg.

#### ***Tisagenlecleucel (Kymriah®)***

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Tisagenlecleucel als einmalige Infusion, bei der eine oder mehrere patientenspezifische Infusionsbeutel mit insgesamt  $0,6$  bis  $6 \times 10^8$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen verabreicht werden (Novartis Pharma GmbH 2024). Aufgrund der einmaligen Gabe entspricht dies dem Verbrauch im 1. Behandlungsjahr.

#### ***Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)***

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel als patientenspezifisch hergestellte, einmalige Infusion mit einer Zieldosis von  $2 \times 10^6$  Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg KG (Spanne:  $1 \times 10^6$  bis  $2 \times 10^6$  Zellen/kg), mit maximal  $2 \times 10^8$  Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion (Gilead 2024). Aufgrund der einmaligen Gabe entspricht dies dem Verbrauch im 1. Behandlungsjahr.

#### ***Epcoritamab (Tepkinly®)***

Epcoritamab wird im 1. Zyklus an Tag 1 in einer Dosierung von 0,16 mg, an Tag 8 von 0,8 mg, an Tag 15 von 3 mg und an Tag 22 in der vollen Dosierung von 48 mg verabreicht. In Zyklus 2 bis 3 erfolgt die Gabe an Tag 1, 8, 15, und 22, in den Zyklen 4 bis 9 an den Tagen 1 und 15 und ab Zyklus 10 jeweils an Tag 1 eines jeden Zyklus und in der vollen Dosierung von 48 mg (Roche Pharma AG 2024). Der Jahresverbrauch beläuft sich somit bei 13 Zyklen im 1. Behandlungsjahr auf 1203,96 mg. In den Folgejahren beläuft sich der Verbrauch auf 624 mg.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lisocabtagen maraleucel	Taxe-Klinik-EK: 227.500,00 € <sup>a</sup> (Breyanzi <sup>®</sup> 1,1 bis 70 × 10 <sup>6</sup> Zellen/ml / 1,1 bis 70 × 10 <sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion, 1 St) Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA PZN: 17312815	227.500,00 € <sup>b</sup>
Mosunetuzumab	AVP: 275,87 € (Lunsumio <sup>®</sup> 1 mg Infusionslösungskonzentrat, 1 St) Roche Pharma AG PZN: 17611593	259,45 € [1,77 € <sup>c</sup> ; 14,65 € <sup>d</sup> ]
Mosunetuzumab	AVP: 7.751,61 € (Lunsumio <sup>®</sup> 30 mg Infusionslösungskonzentrat, 1 St) Roche Pharma AG PZN: 17617029	7.310,44 € [1,77 € <sup>c</sup> ; 439,40 € <sup>d</sup> ]
Tisagenlecleucel	Taxe-Klinik-EK: 239.000,00 € <sup>a</sup> (Kymriah <sup>®</sup> 1,2 × 10 <sup>6</sup> bis 6 × 10 <sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion, 1 St) Novartis Pharma GmbH PZN: 14188467	239.000,00 € <sup>b</sup>
Axicabtagen-Ciloleucel	Taxe-Klinik-EK: 230.621,00 € <sup>a</sup> (Yescarta <sup>®</sup> 0,4 bis 2 × 10 <sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion, 1 St) Gilead Sciences GmbH PZN: 16230191	230.621,00 € <sup>b</sup>
Epcoritamab	AVP: 723,33 € (Tepkinly <sup>®</sup> 4 mg/0,8 ml Injektionslösungskonzentrat, 1 St) AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG PZN: 18468235	682,14 € [1,77 € <sup>c</sup> ; 39,42 € <sup>d</sup> ]
Epcoritamab	AVP: 8.340,81 € (Tepkinly <sup>®</sup> 48 mg Injektionslösung, 1 St) AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG PZN: 18468206	7.865,99 € [1,77 € <sup>c</sup> ; 473,05 € <sup>d</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<p>a: Arzneimittel ist ausschließlich als Klinikpackung verfügbar. Es ist von der Umsatzsteuer befreit und es fällt kein Großhandelszuschlag an, da es nicht über den Großhandel vertrieben wird.</p> <p>b: Es fällt kein Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte an.</p> <p>c: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel.</p> <p>d: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V.</p> <p>Abkürzungen: AVP: Apothekenverkaufspreis; EK: Einkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.</p> <p>Quelle: ABDATA Pharma-Daten-Service 2025</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-11 sind die Arzneimittelkosten auf Basis der Apothekenabgabepreise und abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt, im Folgenden als GKV-Kosten bezeichnet. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelpreisen der Lauer-Taxe mit Stand 01.02.2025 (ABDATA Pharma-Daten-Service 2025).

Vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) der relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien werden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs.1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate bzw. in Höhe von 5 % auf den Arzneimittelabgabepreis für freiverkäufliche Arzneimittel,
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs.3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %).

Sofern Festbeträge nach § 35 SGB V vorhanden sind, werden diese herangezogen.

Bei Präparaten, die keiner Festbetragsregelung unterliegen, wird das jeweils verordnungsfähige, zweckmäßigste und wirtschaftlichste Arzneimittel verwendet, das zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Jahresverbrauchs geeignet ist.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten zur ambulanten Anwendung werden Importarzneimittel, Klinikpackungen und Packungen, die außer Vertriebsgebiet gemeldet sind, nicht berücksichtigt.

Die Ermittlung der Jahrestherapiekosten der CAR-T-Zelltherapien Liso-Cel, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt auf Basis von Klinikpackungen, da die Infusionsdispersionen für die CAR-T-Zelltherapien ausschließlich als Klinikpackungen verfügbar sind. Entsprechend ist in Tabelle 3-11 für die CAR-T-Zelltherapien der Klinikeinkaufspreis dargestellt. Diese Wirkstoffe unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Die in Tabelle 3-11 aufgeführten GKV-Kosten (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) bilden die Grundlage für alle weiteren Berechnungen.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</i>		
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin (i.v. 30 mg/m <sup>2</sup> KOF)	3 x vor Infusion mit Liso-Cel	3
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid (i.v. 300 mg/m <sup>2</sup> KOF)	3 x vor Infusion mit Liso-Cel	3
		<i>Sonstige GKV-Leistung</i>		
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung pro Infusion	1 x vor jeder Infusion mit Fludarabin (3 x vor Infusion mit Liso-Cel)	3
	1 x vor jeder Infusion mit Cyclophosphamid (3 x vor Infusion mit Liso-Cel)	3		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</i>		
		Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason i.v. 20 mg) <sup>a</sup>	1 x vor jeder Infusion mit Mosunetuzumab	4 bis 19
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 500 bis 1.000 mg) <sup>a</sup>	1 x vor jeder Infusion mit Mosunetuzumab	4 bis 19
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i.v. 4 mg) <sup>a</sup>	1 x vor jeder Infusion mit Mosunetuzumab	4 bis 19
		<i>Sonstige GKV-Leistung</i>		
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x vor jeder Infusion mit Mosunetuzumab	10 bis 19		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</i>		
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin (i.v. 25 mg/m <sup>2</sup> KOF)	3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	3
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid (i.v. 250 mg/m <sup>2</sup> KOF)	3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	3
		<i>Sonstige GKV-Leistung</i>		
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x vor jeder Infusion mit Fludarabin (3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel)	3
			1 x vor jeder Infusion mit Cyclophosphamid (3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel)	3
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 3 Linien einer systemischen Therapie	<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</i>		
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin (i.v. 30 mg/m <sup>2</sup> KOF)	3 x vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel	3
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid (i.v. 500 mg/m <sup>2</sup> KOF)	3 x vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel	3
		<i>Sonstige GKV-Leistung</i>		
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x vor jeder Infusion mit Fludarabin (3 x vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel)	3
			1 x vor jeder Infusion mit Cyclophosphamid (3 x vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel)	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Epcoritamab (Tepkinly®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</i>		
		Prä-/Postmedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason 15 mg) <sup>b</sup>	1 x vor jeder Gabe und an 3 aufeinander folgenden Tagen nach jeder Gabe von Epcoritamab	<u>1. Jahr:</u> 16 bis 112 <u>Folgejahre:</u> 0 bis 52
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 650 bis 1.000 mg)	1 x vor jeder Gabe Epcoritamab im 1. Zyklus	4
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i.v. 4 mg)	1 x vor jeder Gabe Epcoritamab im 1. Zyklus	4
		<i>Sonstige GKV-Leistung</i>		
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Gabe Epcoritamab	<u>1. Jahr:</u> 28 <u>Folgejahre:</u> 13
<p>a: Ab Zyklus 3 nur bei Patient:innen, bei denen unter der vorherigen Dosis ein Zytokin-Freisetzungssyndrom jeglichen Grades aufgetreten ist.</p> <p>b: Ab Zyklus 2 nur bei Patient:innen, bei denen unter der vorherigen Dosis ein Zytokin-Freisetzungssyndrom des Grades 2 oder 3a aufgetreten ist und bis nach Anwendung von Epcoritamab kein Zytokin-Freisetzungssyndrom jeglichen Grades auftritt.</p> <p>Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; r/r: Rezidiert oder refraktär.</p> <p>Quelle: Abbvie 2025a, 2025b; BMS 2025b; Gilead 2024; Novartis Pharma GmbH 2024; Roche Pharma AG 2024</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Angaben in Tabelle 3-12 basieren auf den Angaben in den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe. Dabei wurden nur Kosten berücksichtigt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt wurden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse/Infusionsbesteck, Verabreichung der Infusion), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs/des Krankheitsverlaufs, Verabreichung der Infusion/Injektion und Leistungen ohne regelhafte Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen und ihren Kombinationspartnern, wie insbesondere die hämatologische, onkologische Zusatzpauschale

sowie Leistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendung im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

Bei den CAR-T-Zelltherapien Liso-Cel, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel ist gemäß Fachinformationen jeweils eine Leukapherese sowie eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC) notwendig. Zudem wird vor jeder Infusion eine Prämedikation empfohlen (BMS 2025b; Gilead 2024; Novartis Pharma GmbH 2024). In den entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren wurden allerdings ausschließlich die Arzneimittelkosten von Fludarabin und Cyclophosphamid für die LDC sowie die gemäß Hilfstaxe anfallenden Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung als zusätzlich notwendige bzw. sonstige GKV-Leistungen veranschlagt (G-BA 2019, 2023, 2024). Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen sowie zur weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient:in für die CAR-T-Zelltherapien wird diesem Vorgehen gefolgt.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Liso-Cel (Breyanzi®)***

Gemäß der Fachinformation von Breyanzi® sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Liso-Cel eine Leukapherese sowie eine LDC bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin notwendig. Zudem wird eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antihistaminikum empfohlen (BMS 2025b).

Das empfohlene Therapieschema der LDC umfasst die intravenöse Gabe von Cyclophosphamid 300 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) sowie von Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag jeweils über 3 Tage vor der Infusion mit Liso-Cel (BMS 2025b). Neben den Arzneimittelkosten sind bei jeder Applikation von Cyclophosphamid sowie Fludarabin sonstige GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können, zu berücksichtigen (GKV-Spitzenverband 2022).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapien**

#### ***Mosunetuzumab (Lunsumio®)***

Gemäß der Fachinformation von Lunsumio® sind vor der Anwendung von Mosunetuzumab bei den 1. beiden Zyklen vor jeder Infusion von Mosunetuzumab die Gabe eines Kortikosteroids (Dexamethason 20 mg oder Methylprednisolon 80 mg), eines Antihistaminikums (z. B. 50 bis 100 mg Diphenhydraminchlorid) und eines Antipyretikums (500 bis 1.000 mg Paracetamol) zu verabreichen (Roche Pharma AG 2024). Ab dem 3. Zyklus wird die Gabe nur noch dann empfohlen, wenn unter der vorherigen Dosis ein Zytokin-Freisetzungssyndrom aufgetreten ist (Roche Pharma AG 2024). Neben den Arzneimittelkosten sind bei jeder Applikation von Mosunetuzumab die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern zu beachten (GKV-Spitzenverband 2022).

***Tisagenlecleucel (Kymriah®)***

Gemäß der Fachinformation von Kymriah® sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Tisagenlecleucel eine Leukapherese sowie eine LDC, bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin, notwendig. Zudem wird eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antihistaminikum empfohlen (Novartis Pharma GmbH 2024).

Die LDC kann entfallen, wenn die Anzahl der weißen Blutzellen der Patient:innen eine Woche vor der Tisagenlecleucel-Infusion bei  $\leq 1.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  liegt. Zudem soll bei Patient:innen mit bekannter Cyclophosphamid-Cystitis (Grad 4) in der Anamnese oder Refraktärität auf Cyclophosphamid alternativ eine Behandlung mit Bendamustin erfolgen. Entsprechend früherer G-BA-Beschlüsse werden nur die ambulanten Kosten für das Schema Fludarabin/Cyclophosphamid dargestellt (G-BA 2020).

Das empfohlene Therapieschema umfasst die i.v. Gabe von Cyclophosphamid  $250 \text{ mg/m}^2$  KOF sowie von Fludarabin  $25 \text{ mg/m}^2$  KOF i.v. jeweils über 3 Tage vor der Infusion mit Tisagenlecleucel (Novartis Pharma GmbH 2024). Neben den Arzneimittelkosten sind bei jeder Applikation von Cyclophosphamid sowie Fludarabin sonstige GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können, zu berücksichtigen (GKV-Spitzenverband 2022).

***Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)***

Gemäß der Fachinformation von Yescarta® sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel eine Leukapherese sowie eine LDC, bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin, notwendig. Zudem wird eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder äquivalenten Arzneimitteln empfohlen (Gilead 2024).

Das empfohlene Therapieschema der LDC umfasst die i.v. Gabe von Cyclophosphamid  $500 \text{ mg/m}^2$  KOF sowie von Fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2$  KOF i.v. jeweils am 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel (Gilead 2024). Neben den Arzneimittelkosten sind bei jeder Applikation von Cyclophosphamid sowie Fludarabin sonstige GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können, zu berücksichtigen (GKV-Spitzenverband 2022).

***Epcoritamab (Tepkinly®)***

Gemäß der Fachinformation von Tepkinly® sind vor der Anwendung von Epcoritamab im 1. Zyklus vor jeder Anwendung von Epcoritamab ein Kortikosteroid (Dexamethason  $15 \text{ mg}$  oder Prednisolon  $100 \text{ mg}$ ), ein Antihistaminikum (z. B.  $50 \text{ mg}$  Diphenhydramin) und ein Antipyretikum ( $650$  bis  $1.000 \text{ mg}$  Paracetamol) zu verabreichen (Abbvie 2025a, 2025b). Zudem ist im 1. Zyklus ein Kortikosteroid (Dexamethason  $15 \text{ mg}$  oder Prednisolon  $100 \text{ mg}$ ) an den 3 aufeinander folgenden Tagen nach jeder Gabe von Epcoritamab zu verabreichen. Ab dem 2. Zyklus wird nur noch die Gabe von Kortikosteroiden empfohlen und dies nur dann, wenn ein Zytokin-Freisetzungssyndrom des Grades 2 oder 3 unter der vorherigen Dosis aufgetreten ist, jeweils nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein Zytokin-Freisetzungssyndrom jeglichen Grades mehr auftritt (Roche Pharma

AG 2024). Neben den Arzneimittelkosten sind bei jeder Applikation von Epcoritamab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern zu beachten (GKV-Spitzenverband 2022).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Prä-/Postmedikation</b>	
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid (i.v. 250 mg/m <sup>2</sup> ):  (ENDOXAN 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Baxter Deutschland GmbH Medication Delivery) PZN: 06317560 500 mg Cyclophosphamid, 6 St, N2 AVP: 84,44 € GKV-Preis: 73,42 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 9,25 € <sup>c,d</sup> ]	12,24 €
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid (i.v. 300 bis 500 mg/m <sup>2</sup> ):  (ENDOXAN 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Baxter Deutschland GmbH Medication Delivery) PZN: 06317577 1.000 mg Cyclophosphamid, 6 St, N2 AVP: 142,80 € GKV-Preis: 133,75 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 7,28 € <sup>c</sup> ]	22,29 €
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin (i.v. 25 bis 30 mg/m <sup>2</sup> KOF):  (FLUDARABIN HEXAL 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, Hexal AG) PZN: 00028412 50 mg Fludarabin, 2 ml, 5 St, N2 AVP: 550,85 € GKV-Preis: 523,48 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 25,60 € <sup>c</sup> ]	104,70 €
Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i.v. 4 mg):  (HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, Pharmore GmbH) PZN: 14039916 4 mg Dimetinden, 5 St, N1 AVP: 26,24 € GKV-Preis: 17,45 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 7,02 € <sup>c,e</sup> ]	3,49 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 500 mg):  (BEN-U-RON direkt 500 mg Granulat Erdbeer/Vanille, Bene Arzneimittel GmbH) PZN: 07728495 500 mg Paracetamol Granulat, 10 St, N1 AVP: 8,50 € (FB: 2,96 €) GKV-Preis: 2,39 € [0,15 € <sup>b</sup> ; 0,43 € <sup>d</sup> ]	0,24 €
Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 1.000 mg):  (BEN-U-RON 1.000 mg Tabletten, Bene Arzneimittel GmbH) PZN: 16239097 1.000 mg Paracetamol Tabletten, 10 St, N1 AVP: 6,90 € (FB: 3,32 €) GKV-Preis: 2,80 € [0,17 € <sup>b</sup> ; 0,35 € <sup>d</sup> ]	0,28 €
Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason 15 bis 20 mg):  (DEXAGALEN 8 mg Injektionslösung, Galenpharma GmbH) PZN: 03103930 8 mg Dexamethason, 2 ml, 150 St AVP: 136,41 € GKV-Preis: 125,63 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 9,01 € <sup>c,d</sup> ]	0,84 €
<b>Sonstige GKV-Leistungen</b>	
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100,00 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel.  b: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 5 % des Apothekenverkaufspreises für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel.  c: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und 1b.  d: Patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b.  e: Rabatt durch Preisermäßigung gemäß § 130a SGB V Abs. 3a.  f: Bei der standardisierten Kostenberechnung wurde bei Festbetragsarzneimitteln standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € der 10 %-ige Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsregelungen Arzneimittel in der Realität entfällt.</p> <p>Abkürzungen: AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös;  KOF: Körperoberfläche; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück.  Quelle: ABDATA Pharma-Daten-Service 2025; GKV-Spitzenverband 2022</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-13 werden die Kosten pro Leistung für die zusätzlich notwendigen sowie für die sonstigen GKV-Leistungen dargestellt. Wenn es sich um eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung handelt, die einer Ziffer des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) zugeordnet ist, oder wenn es sich um eine sonstige GKV-Leistung mit Zuschlägen gemäß der Hilfstaxe handelt, dienen die dargestellten Kosten pro Leistung als Grundlage für die weiteren

Berechnungen in Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15. Handelt es sich bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen um ein Arzneimittel, werden in Tabelle 3-13 zwar die Kosten pro GKV-Leistung dargestellt, für die weiteren Berechnungen der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15 wird hingegen die benötigte Anzahl an Packungen, die zur Deckung des Jahresverbrauchs nötig ist, einbezogen.

Zur Kostenermittlung der Arzneimittel werden die aktuellen Produkt- und Preisdaten der Lauer-Taxe mit Stand 01.02.2025 herangezogen (ABDATA Pharma-Daten-Service 2025). In Tabelle 3-13 sind die AVP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V dargestellt. Importarzneimittel, Musterpackungen, Klinikpackungen und Packungen, die außer Vertrieb gemeldet sind, werden nicht berücksichtigt.

Sofern für die Prämedikationen Festbeträge nach § 35 SGB V vorhanden sind, werden diese herangezogen. Bei Präparaten, die keiner Festbetragsregelung unterliegen, wird das jeweils verordnungsfähige zweckmäßigste und wirtschaftlichste Arzneimittel verwendet, das zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Jahresverbrauchs geeignet ist. Ergibt sich bei einer ambulanten Behandlung und aufgrund der nötigen Wirkstoffmenge pro Jahr keine ganze Anzahl an Packungen pro Jahr, wird der Verbrauch stets auf ganze Packungen aufgerundet. Der Verwurf wird in der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Die sonstigen GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, sowie die sonstigen GKV-Kosten für die Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, werden der Hilfstaxe entnommen (GKV-Spitzenverband 2022). Für die Herstellung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung sowie die Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig (GKV-Spitzenverband 2022).

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</i>	
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin (i.v. 30 mg/m <sup>2</sup> KOF)	628,18 €
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid (i.v. 300 mg/m <sup>2</sup> KOF)	66,88 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung</i>	
		Herstellung einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung	600,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</i>	
		Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason 20 mg)	10,05 € bis 47,74 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 500 bis 1.000 mg)	0,96 € bis 5,32 €
		Prämedikation mit Anithistaminika (z. B. Dimetinden i.v. 4 mg)	27,92 € bis 132,62 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung</i>	
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.000,00 € bis 1.900,00 €
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</i>	
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin (i.v. 25 mg/m <sup>2</sup> KOF)	628,18 €
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid (i.v. 250 mg/m <sup>2</sup> KOF)	36,71 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung</i>	
		Herstellung einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung	600,00 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 3 Linien einer systemischen Therapie	<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</i>	
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin (i.v. 30 mg/m <sup>2</sup> KOF)	628,18 €
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid (i.v. 500 mg/m <sup>2</sup> KOF)	66,88 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung</i>	
		Herstellung einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung	600,00 €
Epcoritamab (Tepkinly®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</i>	
		Prämedikation mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason 15 mg)	<u>1. Jahr:</u> 26,80 € bis 187,61 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 € bis 87,10 €
		Prämedikation mit Antipyretika (z. B. Paracetamol 650 <sup>a</sup> bis 1.000 mg)	<u>1. Jahr:</u> 0,96 € bis 1,12 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 €
		Prämedikation mit Antihistaminika (z. B. Dimetinden i.v. 4 mg)	<u>1. Jahr:</u> 27,92 € <u>Folgejahre:</u> 0,00 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung</i>	
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<u>1. Jahr:</u> 2.800,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.300,00 €
		<p>a: Da die laut Fachinformation von Epcoritamab erforderliche Vormedikation mit 650 mg Paracetamol in dieser Dosierung nicht verfügbar ist, wird mit einer Dosierung von 500 mg Paracetamol gerechnet.</p> <p>Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; r/r: Rezidiert oder refraktär.</p> <p>Quellen: ABDATA Pharma-Daten-Service 2025; GKV-Spitzenverband 2022</p>	

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	227.500,00 €	695,05 €	600,00 €	228.795,05 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	73.882,75 € bis 139.676,71 €	38,93 € bis 185,68 €	1.000,00 € bis 1.900,00 €	74.921,68 € bis 141.762,39 €
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	239.000,00 €	664,89 €	600,00 €	240.264,89 €
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 3 Linien einer systemischen Therapie	230.621,00 €	695,05 €	600,00 €	231.916,05 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in €
Epcoritamab (Tepkinly®)	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<u>1. Jahr:</u> 198.696,17 €	<u>1. Jahr:</u> 55,68 € bis 216,65 €	<u>1. Jahr:</u> 2.800,00 €	<u>1. Jahr:</u> 201.551,85 € bis 201.712,82 €
		<u>Folgejahre:</u> 102.257,87 €	<u>Folgejahre:</u> 0,00 € bis 87,10 €	<u>Folgejahre:</u> 1.300,00 €	<u>Folgejahre:</u> 103.557,87 € bis 103.644,97 €
Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; r/r: Rezidiert oder refraktär. Quelle: BMS 2025a					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Liso-Cel wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2025b). Die ermittelte GKV-Zielpopulation von Liso-Cel in diesem AWG umfasst 346 bis 525 Patient:innen (siehe Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5).

Liso-Cel stellt eine relevante Therapieoption mit einem sehr gutem Wirksamkeitsprofil und einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil für erwachsene Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, dar. Damit bietet Liso-Cel einen wichtigen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs (siehe Abschnitt 3.2).

Es liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Primärdaten zu den Versorgungsanteilen von Liso-Cel in der GKV-Zielpopulation vor. Grundsätzlich kommen alle Patient:innen im AWG von Liso-Cel auch für eine Behandlung mit Liso-Cel in Betracht, solange keine Kontraindikationen vorliegen.

### **Kontraindikationen**

Gemäß der Fachinformation von Liso-Cel ist als Kontraindikation eine mögliche Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder der sonstigen Inhaltsstoffe (Cryostor CS10, Natriumchlorid, Natriumgluconat, Natriumacetat-Trihydrat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Humanalbumin, N-Acetyl-DL-Tryptophan, Octansäure) zu berücksichtigen. Ebenfalls sind Kontraindikationen gegen die LDC mit Fludarabin oder Cyclophosphamid zu beachten (BMS 2025b). Es liegen aber keine Daten zu den Anteilen an Patient:innen vor, für die eine Kontraindikation zu berücksichtigen wäre, weshalb die ermittelte GKV-Zielpopulation nicht durch Kontraindikationen eingeschränkt wird.

### **Therapieabbrüche**

Da die Anwendung von Liso-Cel als einmalige Infusion erfolgt, sind Therapieabbrüche bei der Ermittlung der Versorgungsanteile nicht zu berücksichtigen.

### **Versorgungsbereiche**

Die Anwendung von CAR-T-Zelltherapien wird im deutschen Versorgungskontext durch die Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP)-Qualitätssicherungs-Richtlinie geregelt. Die Richtlinie beinhaltet, dass Leistungen im Zusammenhang mit der Anwendung von ATMP sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor erbracht werden können. Die Routineversorgung mit CAR-T-Zelltherapien findet in Deutschland aktuell ausschließlich stationär in den für die Anwendung von CAR-T-Zelltherapien qualifizierten Behandlungszentren statt (G-BA 2025).

Aufgrund des bekannten und gut handhabbaren Sicherheitsprofils von Liso-Cel und insbesondere auch im Hinblick auf die Zulassungserweiterung für das cFL, das zu den indolent verlaufenden B-Zell-NHL gehört, könnte perspektivisch für einzelne Patient:innen statt eines längeren stationären Aufenthaltes eine ambulante Betreuung und Überwachung nach der Infusion mit Liso-Cel eine Option sein. Evidenz hierfür wurde bereits im Rahmen von (supportiven) Zulassungsstudien von Liso-Cel gesammelt (Abramson 2020b, 2020a; Bachier 2020; Kamdar 2022; Linhares 2022; Sehgal 2022).

Liso-Cel ist gemäß Fachinformation zur ausschließlichen Verwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt. Die Patient:innen sollten in der 1. Woche nach der Infusion 2- bis 3-mal auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzt:innen sollten bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und/oder von neurologischen Ereignissen eine stationäre Behandlung in Erwägung ziehen. Die Häufigkeit der Überwachung nach der 1. Woche liegt im Ermessen der Ärzt:innen ; die Überwachung sollte für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden. Die Patient:innen sollten angewiesen werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben (BMS 2025b).

## **Patientenpräferenz**

Da Liso-Cel eine einmalige Behandlung ist, kann dies den Alltag für betroffene Patient:innen im Vergleich zu Behandlungen mit anderen, z. B. zyklisch verabreichten Wirkstoffen erleichtern. Die Präferenzen der Patient:innen oder der Ärzt:innen können die Therapieoption und damit die GKV-Versorgungsanteile beeinflussen. Da derzeit keine Daten zu Patient:innen- und ärztlichen Präferenzen vorliegen, ist ein Einbezug dieser in die Berechnung der Versorgungsanteile nicht möglich.

## **Fazit**

Liso-Cel kann bei der Versorgung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie einen relevanten Versorgungsanteil einnehmen. Es handelt sich um eine einmal anzuwendende Behandlungsoption mit schnellem, tiefem und dauerhaftem Ansprechen bei guter Verträglichkeit.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund der neuen Zulassung im AWG ist keine belastbare Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Alle Angaben und Berechnungen basieren auf den jeweiligen aktuell gültigen Fachinformationen von Liso-Cel und der zVT. Alle verwendeten Preis- und Produktinformationen basieren auf den in der Lauer-Taxe verfügbaren Informationen mit Stand 01.02.2025. Als weitere Grundlagen für Preisinformationen wurde die Hilfstaxe (Anlage 3 Preisbildung für parentale Lösungen, Teil 2) herangezogen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abbvie 2025a. *Fachinformation Tepkinly® 48mg Injektionslösung: Stand Januar 2025.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024157>, abgerufen am: 10.02.2025.
2. Abbvie 2025b. *Fachinformation Tepkinly® 4mg Injektionslösung: Stand Januar 2025.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024156>, abgerufen am: 10.02.2025.
3. ABDATA Pharma-Daten-Service 2025. *Hilfstaxe.* Verfügbar unter: <https://abdata.de/>, abgerufen am: 10.02.2025.
4. Abramson J. S., Palomba M. L., Gordon L. I. et al. 2020a. *Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study.* Lancet (London, England) 396 (10254), S. 839–852.
5. Abramson J. S., Palomba M. L., Gordon L. I. et al. 2020b. *Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study: Supplementary appendix.* Lancet (London, England) 396 (10254), S. 839–852.
6. Bachier C. R., Godwin J. E., Andreadis C. et al. 2020. *Outpatient treatment with lisocabtagene maraleucel (liso-cel) across a variety of clinical sites from three ongoing clinical studies in relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): Poster.* American Society of Clinical Oncology (ASCO) (4673), S. -.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025a. *Berechnung der Jahrestherapiekosten von Liso-Cel.* Data on file.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025b. *Fachinformation BREYANZI®: Stand März 2025.* Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/Breyanzi>, abgerufen am: 18.03.2025.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf), abgerufen am: 27.09.2024.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *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 Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom): Vom 17. September 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_DLBCL\\_D-530\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_TrG.pdf), abgerufen am: 27.09.2024.*

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B; nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär): Vom 16. November 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9955/2023-11-16\\_AM-RL-XII\\_Lisocabtagen-maraleucel\\_D-951\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9955/2023-11-16_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-951_TrG.pdf), abgerufen am: 03.10.2024.*
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. *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) Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL))): Vom 15. Februar 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10242/2024-02-15\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_D-977\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10242/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977_TrG.pdf), abgerufen am: 03.10.2024.*
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3700/ATMP-QS-RL\\_2024-11-26\\_iK-2025-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3700/ATMP-QS-RL_2024-11-26_iK-2025-01-01.pdf), abgerufen am: 24.02.2025.*
14. Gilead 2024. *Fachinformation Yescarta®: Stand Juli 2024. Verfügbar unter: [https://www.gileadpro.de/-/media/project/gileadpro/germany/product-catalog/yescarta/fachinformation/fachinformation\\_yescarta\\_infusionsdispersion\\_gilead.pdf](https://www.gileadpro.de/-/media/project/gileadpro/germany/product-catalog/yescarta/fachinformation/fachinformation_yescarta_infusionsdispersion_gilead.pdf), abgerufen am: 03.10.2024.*
15. GKV-Spitzenverband 2022. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen: Stand 15. Februar 2022. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2022-02-15\\_Redaktionelle\\_Gesamtversion\\_Hilfstaxe\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2022-02-15_Redaktionelle_Gesamtversion_Hilfstaxe_Anlage_3.pdf), abgerufen am: 04.10.2024.*
16. Kamdar M., Solomon S. R., Arnason J. et al. 2022. *Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet (London, England) 399 (10343), S. 2294–2308.*

17. Linhares Y., Freytes C., Cherry M. et al. 2022. *Results from Outreach: A Phase 2 Study of Lisocabtagene Maraleucel (Liso-cel) Administered As Outpatient (Outpt) or Inpatient (Inpt) Treatment in the Community/Nonuniversity Setting in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Poster.* . American Society of Hematology (ASH) (4673), S. -.
18. Novartis Pharma GmbH 2024. *Fachinformation Kymriah®: Stand August 2024.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022124/kymriah-r-1-2-106-bis-6-108-zellen-infusionsdispersion?query=tisa>, abgerufen am: 27.09.2024.
19. Roche Pharma AG 2024. *Fachinformation Lunsumio®: Stand September 2024.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023719/lunsumio-r?query=Lunsum>, abgerufen am: 27.09.2024.
20. Sehgal A., Hoda D., Riedell P. A. et al. 2022. *Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for relapsed or refractory large B-cell lymphoma in patients not intended for haematopoietic stem cell transplantation: primary analysis from the phase 2 PILOT study: Poster.* . American Society of Clinical Oncology (ASCO) (7062), S. -.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Informationen sind in angepasster Form der Fachinformation von Liso-Cel (Breyanzi®) entnommen (BMS 2025).

#### **Anforderungen an die Qualifikation des ärztlichen Fachpersonals und des weiteren medizinischen Personals**

Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und in der Anwendung von Liso-Cel und im Management von mit Liso-Cel behandelten Patient:innen geschult ist.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur**

Liso-Cel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms müssen vor der Infusion von Liso-Cel mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von acht Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis

Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortages catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms zur Verfügung stehen.

## **Dosierung und Art der Anwendung**

### ***Dosierung***

Liso-Cel ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einer oder mehreren Durchstechflaschen. Die Zieldosis beträgt  $100 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von 44 bis  $120 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Weitere Informationen zur Dosis sind der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (release for infusion certificate, RfIC) zu entnehmen.

Die Verfügbarkeit von Liso-Cel muss vor Beginn der LDC bestätigt werden.

Die Patient:innen sollten vor der Verabreichung der LDC und vor der Verabreichung von Liso-Cel nochmals klinisch untersucht werden, um sicherzustellen, dass keine Gründe für eine Verzögerung der Therapie vorliegen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### ***Vorbehandlung (LDC)***

Die LDC, bestehend aus Cyclophosphamid  $300 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  und Fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ , wird über drei Tage i.v. verabreicht. Für Informationen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe die Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid. Liso-Cel ist zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC zu verabreichen. Bei einer Verzögerung von mehr als zwei Wochen zwischen dem Abschluss der LDC und der Infusion von Liso-Cel sollten die Patient:innen vor der Infusion erneut mit einer LDC behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### ***Prämedikation***

Es wird 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Liso-Cel eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin (25 bis 50 mg i.v. oder peroral) oder mit einem anderen H1-Antihistaminikum empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren. Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden sollte vermieden werden, da die Anwendung die Aktivität von Liso-Cel beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### ***Überwachung nach der Infusion***

- Die Patient:innen sollten in der ersten Woche nach der Infusion zwei- bis dreimal auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzt:innen

sollten bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und/oder von neurologischen Ereignissen eine stationäre Behandlung in Erwägung ziehen.

- Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen der Ärzt:innen; die Überwachung sollte für mindestens vier Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden.
- Die Patient:innen sollten angewiesen werden, für mindestens vier Wochen nach der Infusion in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

### ***Besondere Patientengruppen***

*Patient:innen mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV)*

Es liegt keine klinische Erfahrung bei Patient:innen mit aktiver HIV-, HBV- oder HCV-Infektion vor. Ein Screening auf HIV-, aktive HBV- und aktive HCV-Infektion muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung durchgeführt werden. Leukapherese-Material von Patient:innen mit aktiver HIV- oder aktiver HCV-Infektion wird für die Herstellung nicht akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

*Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Es liegt keine klinische Erfahrung bei Patient:innen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) vor.

*Ältere Patient:innen*

Bei Patient:innen im Alter von über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Liso-Cel bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

### ***Art der Anwendung***

Liso-Cel darf nur i.v. angewendet werden.

*Zubereitung von Liso-Cel*

Vor dem Auftauen der Durchstechflaschen ist zu bestätigen, dass die Identität der Patient:innen mit den eindeutigen Patientenidentifikatoren auf dem Versandbehälter, Umkarton und auf dem RfIC übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen anhand der patientenspezifischen Informationen auf dem RfIC zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Das Unternehmen muss unverzüglich kontaktiert werden, falls es Abweichungen zwischen den Etiketten und den Patientenidentifikatoren gibt.

*Anwendung*

- Verwenden Sie **KEINEN** leukozytendepletierenden Filter.

- Stellen Sie sicher, dass Tocilizumab oder – in dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist – geeignete alternative Behandlungen und die Notfallausrüstung vor der Infusion und während der Genesungsphase bereitstehen.
- Bestätigen Sie, dass die Identität der Patient:innen mit den Patientenidentifikatoren auf dem Spritzenetikett, das auf dem jeweiligen RfIC zu finden ist, übereinstimmt.
- Sobald die Komponenten von Liso-Cel in die Spritzen aufgezogen worden sind, hat die Verabreichung so schnell wie möglich zu erfolgen. Die Gesamtzeit von der Entnahme aus der Gefrierlagerung bis zur Verabreichung an die Patient:innen darf zwei Stunden nicht überschreiten.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Liso-Cel, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Gegenanzeigen der LDC müssen berücksichtigt werden.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### ***Rückverfolgbarkeit***

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patient:innen für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufbewahrt werden.

#### ***Autologe Anwendung***

Liso-Cel ist ausschließlich für die autologen Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patient:innen verabreicht werden. Liso-Cel darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und dem RfIC nicht mit der Identität der Patient:innen übereinstimmen.

#### ***Gründe für einen Aufschub der Behandlung***

Aufgrund der Risiken, die mit der Liso-Cel-Behandlung verbunden sind, sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn einer der folgenden Befunde bei Patient:innen vorliegt:

- Nicht abgeklungene, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (insbesondere pulmonale Ereignisse, kardiale Ereignisse oder Hypotonie), einschließlich jener, die nach vorangegangener Chemotherapie aufgetreten sind

- Aktive, unkontrollierte Infektionen oder entzündliche Erkrankungen
- Aktive Graft-versus-Host-Reaktion (graft-versus-host disease, GvHD)

Für den Fall einer Verzögerung der Liso-Cel-Infusion siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

### ***Spende von Blut, Organen, Gewebe und Zellen***

Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

### ***Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)***

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Liso-Cel bei Patient:innen mit primärem ZNS-Lymphom vor. Es liegt begrenzte klinische Erfahrung zur Anwendung von Liso-Cel bei sekundärem ZNS-Lymphom vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### ***Vorangegangene Behandlung mit einer Anti-CD19-Therapie***

Es liegt begrenzte klinische Erfahrung mit Liso-Cel bei Patient:innen vor, die zuvor eine gegen CD19 gerichtete Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Es liegen nur begrenzte klinische Daten bei CD19 negativen Patient:innen vor, die mit Liso-Cel behandelt wurden. Patient:innen mit einem immunhistochemisch negativen CD19 Status können trotzdem CD19 exprimieren. Die potenziellen Risiken und der Nutzen einer Behandlung von CD19 negativen Patient:innen mit Liso-Cel sind dabei abzuwägen.

### ***Zytokin-Freisetzungssyndrom***

Nach der Infusion von Liso-Cel kann ein Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, auftreten. Bei Patient:innen, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines großzelligen B-Zell-Lymphoms (LBCL) erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten vier Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage), wobei die Obergrenze durch das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndrom ohne Fieber bei Patient:innen erreicht wurde). Bei Patient:innen, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien für das LBCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten vier Tage (Spanne: 1 bis 14 Tage). Bei Patient:innen, die Liso-Cel zur Behandlung eines FL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten sechs Tage (Spanne: 1 bis 17 Tage). Weniger als die Hälfte aller mit Liso-Cel behandelten Patient:innen entwickelten ein Zytokin-Freisetzungssyndrom beliebigen Grades (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

In klinischen Studien war eine hohe Tumorlast vor der Liso-Cel-Infusion mit einer höheren Zytokin-Freisetzungssyndrom-Inzidenz assoziiert. Zur Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms nach der Infusion von Liso-Cel wurden Tocilizumab und/oder ein Kortikosteroid angewendet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### *Überwachung und Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms*

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom sollte anhand des klinischen Bildes identifiziert werden. Die Patient:innen sollten hinsichtlich anderer Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden.

Vor der Infusion von Liso-Cel muss mindestens eine Dosis Tocilizumab pro Patient:in am Behandlungszentrum zur Verfügung stehen. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von acht Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms haben. Die Patient:innen sollten in der ersten Woche nach der Infusion von Liso-Cel zwei- bis dreimal am qualifizierten Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms überwacht werden. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen der Ärzt:innen; die Überwachung sollte für mindestens vier Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden. Die Patient:innen sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich einen Arzt/eine Ärztin aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms auftreten sollten und sollten umgehend behandelt werden.

Bei dem ersten Anzeichen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms sollte eine Behandlung mit supportiven Maßnahmen, Tocilizumab oder Tocilizumab und Kortikosteroiden gemäß Tabelle 3-16 eingeleitet werden. Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden expandiert Liso-Cel weiter (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bei Patient:innen, bei denen ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auftritt, ist die Herz- und Organfunktion bis zum Abklingen der Symptome engmaschig zu überwachen. Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen Zytokin-Freisetzungssyndrom sind eine intensivmedizinische Überwachung und eine supportive Therapie in Erwägung zu ziehen.

Eine Untersuchung auf hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) ist bei Patient:innen mit schwerem oder nicht auf eine Behandlung ansprechendem Zytokin-Freisetzungssyndrom in Erwägung zu ziehen. Die Behandlung von HLH/MAS sollte gemäß den Leitlinien der jeweiligen Behandlungseinrichtung erfolgen.

Bei Verdacht auf eine Neurologische Toxizität zeitgleich mit dem Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndrom erfolgt die Gabe von:

- Kortikosteroiden entsprechend der aggressiveren Intervention auf Basis der Schweregrade des Zytokin-Freisetzungssyndrom und der Neurologischen Toxizität in Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17;
- Tocilizumab entsprechend dem Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndrom in Tabelle 3-16;

- Antikonvulsiva entsprechend dem Schweregrad der Neurologischen Toxizität in Tabelle 3-17.

Tabelle 3-16: Einstufung und Behandlungsleitfaden beim Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS-Schweregrad <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikosteroide <sup>b</sup>
Schweregrad 1 Fieber	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln.  Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg) in Betracht ziehen.	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln.  Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Dexamethason 10 mg i.v. alle 24 Stunden in Betracht ziehen.
Schweregrad 2 Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an.  Fieber, Sauerstoffbedarf unter 40 % FiO <sub>2</sub> (inspiratorische Sauerstofffraktion) oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität Grad 2.	Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).  Bei ausbleibender Besserung innerhalb von 24 Stunden oder bei schneller Progression, Anwendung von Tocilizumab wiederholen und Dosis und Häufigkeit von Dexamethason eskalieren (10 bis 20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden).  Tritt keine Besserung ein oder zeigt sich weiterhin eine rasche Progression, Dexamethason maximieren, bei Bedarf zu hochdosiertem Methylprednisolon 2 mg/kg wechseln. Nach 2 Dosen Tocilizumab alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen. 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt nicht überschreiten.	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden in Betracht ziehen.  Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden verabreichen.

CRS-Schweregrad <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikosteroide <sup>b</sup>
Schweregrad 3 Symptome erfordern eine aggressive Intervention und sprechen auf diese an.  Fieber, Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40 % FiO <sub>2</sub> oder Hypotonie, die einen hochdosierten oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität Grad 3 oder Transaminasenanstieg Grad 4.	Wie Schweregrad 2.	Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden verabreichen.
	Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des CRS, ist die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome.  Maschinelle Beatmung oder kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erforderlich oder Organtoxizität Grad 4 (ausgenommen Transaminasenanstieg).	Wie Schweregrad 2.	Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden verabreichen.
	Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des CRS, ist die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	
<p>a: Lee 2014</p> <p>b: Wenn eine Kortikosteroid-Behandlung begonnen wird, ist diese mit mindestens 3 Dosen fortzusetzen oder so lange, bis sich die Symptome vollständig zurückgebildet haben. Ein Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung ist zu erwägen.</p> <p>Abkürzungen: CVVHD: Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (Continuous Venovenous Hemodialysis); FiO<sub>2</sub>: Inspiratorische Sauerstofffraktion (Fraction of Inspired Oxygen); i.v.: Intravenös.</p>		

### **Neurologische Nebenwirkungen**

Nach der Behandlung mit Liso-Cel traten Neurologische Toxizitäten, einschließlich des ICANS, auf, die tödlich oder lebensbedrohlich sein können, einschließlich gleichzeitig mit einem Zytokin-Freisetzungssyndroms, nach dem Abklingen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms oder ohne Zytokin-Freisetzungssyndrom. Bei Patient:innen, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses acht Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage), bei Patient:innen, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses neun Tage (Spanne: 1 bis 66 Tage) und bei Patient:innen, die Liso-Cel zur Behandlung eines FL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses acht Tage (Spanne: 4 bis 16 Tage). Die häufigsten neurologischen Symptome waren Enzephalopathie, Tremor, Aphasie, Delirium, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

*Überwachung und Behandlung von Neurologischer Toxizität*

Die Patient:innen sollten während der ersten Woche nach der Infusion zwei bis dreimal am qualifizierten Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome einer Neurologischen Toxizität überwacht werden. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen der Ärzt:innen; die Überwachung sollte für mindestens vier Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden. Die Patient:innen sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich ärztliches Fachpersonal aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen und Symptome Neurologischer Toxizitäten auftreten sollten, und sollten umgehend behandelt werden.

Wenn eine Neurologische Toxizität vermutet wird, ist diese gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-17 zu behandeln. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen, einschließlich vaskulärer Ereignisse, sollen ausgeschlossen werden. Eine intensivmedizinische supportive Therapie sollte für schwere oder lebensbedrohliche Neurologische Toxizitäten bereitgestellt werden.

Wird bei einer Neurologischen Toxizität gleichzeitig ein Zytokin-Freisetzungssyndrom vermutet, geben Sie:

- Kortikosteroiden entsprechend der aggressiveren Intervention auf Basis der Schweregrade des Zytokin-Freisetzungssyndroms und der Neurologischen Toxizität in Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17;
- Tocilizumab entsprechend dem Zytokin-Freisetzungssyndrom-Schweregrad in Tabelle 3-16;
- Antikonvulsiva entsprechend dem Schweregrad der Neurologischen Toxizität in Tabelle 3-17.

Tabelle 3-17: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei Neurologischer Toxizität (NT) / einschließlich ICANS

Schweregrad der Neurologischen Toxizität einschließlich Darstellung der Symptomea	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
Schweregrad 1* Leicht oder asymptomatisch.	Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.
oder	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion beobachten.
ICE-Score 7 bis 9 <sup>b</sup>	Wenn weniger als 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden für 2 bis 3 Tage.
oder	
Getrübter Bewusstseinszustand <sup>c</sup> : wacht spontan auf.	

Schweregrad der Neurologischen Toxizität einschließlich Darstellung der Symptomea	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
<p>Schweregrad 2* Moderat.</p> <p>oder</p> <p>ICE-Score 3 bis 6<sup>b</sup></p> <p>oder</p> <p>Getrübler Bewusstseinszustand<sup>c</sup>: wacht auf Ansprache auf.</p>	<p>Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden für 2 bis 3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen. Bei einer Kortikosteroidexposition von insgesamt mehr als 3 Tagen ein Ausschleichen in Betracht ziehen.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die Neurologische Toxizität verschlimmert, die Dosis und/oder Häufigkeit von Dexamethason auf bis zu maximal 20 mg i.v. alle 6 Stunden erhöhen.</p> <p>Wenn nach weiteren 24 Stunden noch keine Besserung eintritt, die Symptome rasch fortschreiten oder lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, Verabreichung von Methylprednisolon (2 mg/kg Aufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Gaben pro Tag; innerhalb von 7 Tagen ausschleichen).</p>
<p>Schweregrad 3* Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung des Aufenthalts; invalidisierend.</p> <p>oder</p> <p>ICE-Score 0 bis 2<sup>b</sup> wenn der ICE-Score 0 ist, der Patient aber aufweckbar ist (z. B. wach mit globaler Aphasie) und eine Beurteilung erfolgen kann.</p> <p>oder</p> <p>Getrübler Bewusstseinszustand<sup>c</sup>: erwacht nur bei taktiler Reizung,</p> <p>oder</p> <p>Krampfanfälle<sup>e</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeder klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet,</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht-convulsive-Anfälle auf dem EEG, die bei Intervention abklingen,</li> </ul>	<p>Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Behandlung mit Dexamethason 10 bis 20 mg i.v. alle 8 bis 12 Stunden. Kortikosteroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 3 nicht empfohlen.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die Neurologische Toxizität verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (Dosis und Häufigkeit wie bei Schweregrad 2).</p> <p>Bei Verdacht auf ein zerebrales Ödem, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen wie klinisch indiziert) und Cyclophosphamid 1,5 g/m<sup>2</sup> geben.</p>

Schweregrad der Neurologischen Toxizität einschließlich Darstellung der Symptomea	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
<p>oder</p> <p>erhöhter ICP<sup>c</sup>: fokales/lokales Ödem in der Neurobildgebung.</p>	
<p>Schweregrad 4* Lebensbedrohlich.</p> <p>oder</p> <p>ICE-Score<sup>b</sup> 0</p> <p>oder</p> <p>Getrübtter Bewusstseinszustand<sup>c</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen,</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stupor oder Koma,</li> </ul> <p>oder</p> <p>Krampfanfälle<sup>c</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (&gt; 5 Minuten)</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand,</li> </ul> <p>oder</p> <p>motorische Befunde<sup>c</sup>: tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie z. B. Hemiparese oder Paraparese,</p> <p>oder</p> <p>erhöhter ICP/Hirnödem<sup>c</sup>, mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lähmung des VI. Hirnnervs</li> </ul>	<p>Behandlung mit nicht sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die Neurologische Toxizität verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (Dosierung und Häufigkeit wie bei Schweregrad 2).</p> <p>Bei Verdacht auf ein zerebrales Ödem, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen wie klinisch indiziert) und Cyclophosphamid 1,5 g/m<sup>2</sup> geben.</p>

Schweregrad der Neurologischen Toxizität einschließlich Darstellung der Symptomea	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• Papillenödem</li> </ul> oder Cushing-Triade.	
<p>* Einstufung nach NCI CTCAE oder ASTCT/ICANS</p> <p>a Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.</p> <p>b Wenn der Patient aufweckbar ist und eine ICE-Beurteilung erfolgen kann, ist zu beurteilen: Orientierung (Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennung (Benennung von 3 Objekten, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie Ihre Augen und strecken Sie Ihre Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt) und Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufweckbar und nicht in der Lage ist, eine ICE-Beurteilung durchzuführen (ICANS-Schweregrad 4) = 0 Punkte.</p> <p>c Auf keine andere Ursache zurückzuführen.</p> <p>Abkürzungen: EEG: Elektroenzephalogramm; ICE: Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy); ICP: intrakranieller Druck (Intracranial Pressure).</p>	

### ***Infektionen und febrile Neutropenie***

Liso-Cel soll Patient:innen mit klinisch signifikanten aktiven Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen nicht verabreicht werden. Nach Anwendung dieses Arzneimittels traten schwere – auch lebensbedrohliche oder tödliche – Infektionen auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patient:innen sollten vor und nach der Anwendung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antimikrobiotika sind gemäß den Standardleitlinien der Einrichtung zu verabreichen.

Nach der Behandlung mit Liso-Cel wurde febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), die mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie ist auf eine Infektion zu untersuchen und je nach medizinischer Indikation mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen supportiven Maßnahmen zu behandeln. Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt werden, können ein höheres Risiko für schwere/tödliche COVID-19-Infektionen haben. Die Patient:innen müssen auf die Bedeutung von Präventivmaßnahmen hingewiesen werden.

### ***Virusreaktivierung***

Bei immunsupprimierten Patient:innen kann es zur Virusreaktivierung (z. B. HBV, humanes Herpesvirus 6 [HHV-6]) kommen. Manifestationen einer Virusreaktivierung können die Diagnose und eine angemessene Behandlung von CAR-T-Zell-bedingten unerwünschten Ereignissen erschweren und verzögern. Es sollten geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um diese Manifestationen von CAR-T-Zell-bedingten unerwünschten Ereignissen unterscheiden zu können. Bei Patient:innen, die mit gegen B-Zellen gerichteten Therapien behandelt werden, kann eine HBV-Reaktivierung auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen kann. Bei Patient:innen mit HBV-

Infektion in der Vorgeschichte wird eine prophylaktische antivirale Suppressionstherapie empfohlen, um eine HBV-Reaktivierung während und nach der Liso-Cel-Therapie zu verhindern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### ***Serologische Tests***

Ein Screening auf HBV, HCV und HIV ist vor der Entnahme der Zellen zur Herstellung des Arzneimittels durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Länger anhaltende Zytopenien***

Nach der LDC und der Behandlung mit Liso-Cel können bei den Patient:innen über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Das Blutbild sollte vor und nach der Verabreichung von Liso-Cel überwacht werden. Länger andauernde Zytopenien sind entsprechend den klinischen Leitlinien zu behandeln.

### ***Hypogammaglobulinämie***

Bei Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt werden, können eine B-Zell-Aplasie und eine daraus resultierende Hypogammaglobulinämie auftreten. Eine Hypogammaglobulinämie wurde bei Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden, sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Immunglobulinspiegel sollten nach der Behandlung mit Liso-Cel überwacht und gemäß den klinischen Leitlinien behandelt werden, einschließlich Vorkehrungen gegen Infektionen, Antibiotikaprophylaxe und/oder Immunglobulin-Substitutionstherapie.

### ***Sekundäres Malignom einschließlich mit T-Zell-Ursprung***

Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. T-Zell Malignome wurden nach der Behandlung von hämatologischen Malignomen mit einer auf BCMA oder CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapie, einschließlich Liso-Cel, berichtet. T-Zell-Malignome, einschließlich CAR-positiver Malignome, wurden innerhalb von Wochen und bis zu mehreren Jahren nach der Verabreichung einer auf CD19 oder BCMA gerichteten CAR-T-Zell-Therapie, berichtet. Es ist zu Todesfällen gekommen. Die Patient:innen sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Tumorproben zu Untersuchungszwecken zu erhalten.

### ***Tumorlysesyndrom (TLS)***

Ein TLS kann bei Patient:innen, die CAR-T-Therapien erhalten, auftreten. Um das TLS-Risiko zu minimieren, sollten Patient:innen mit erhöhten Harnsäurespiegeln oder einer hohen Tumorlast vor der Infusion von Liso-Cel Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sind zu überwachen und entsprechend den klinischen Leitlinien zu behandeln.

### ***Überempfindlichkeitsreaktionen***

Bei der Infusion von Liso-Cel können allergische Reaktionen auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf Dimethylsulfoxid zurückzuführen sein.

### ***Übertragung eines Infektionserregers***

Obwohl Liso-Cel auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Liso-Cel anwenden, sollten daher die Patient:innen nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

### ***Interferenz mit virologischen Tests***

Aufgrund begrenzter und kurzer Abschnitte identischer genetischer Informationen zwischen dem zur Herstellung von Liso-Cel verwendeten lentiviralen Vektor und HIV kann das Ergebnis in einigen HIV-Nukleinsäuretests falschpositiv ausfallen.

### ***Vorherige Stammzelltransplantation (GvHD)***

Wegen des potenziellen Risikos, dass Liso-Cel eine GvHD verschlechtert, wird nicht empfohlen, dass Patient:innen, die nach einer alloSZT an einer aktiven oder chronischen GvHD leiden, eine Behandlung mit Liso-Cel erhalten.

### ***Langzeitnachbeobachtung***

Die Patient:innen werden voraussichtlich in einem Register aufgenommen und über das Register an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Liso-Cel genauer zu beschreiben.

### ***Sonstige Bestandteile***

Dieses Arzneimittel enthält 12,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mmol (oder 6,5 mg) Kalium pro Durchstechflasche. Dies ist bei Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter kontrollierter Kalium-Diät zu berücksichtigen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt.

### ***Monoklonale Antikörper (mAK), die gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) gerichtet sind (Anti-EGFR mAK)***

Die langfristige Persistenz von CAR-T-Zellen könnte durch die anschließende Anwendung von Anti-EGFR-mAK beeinflusst werden. Allerdings liegen nur begrenzte Informationen über die klinische Anwendung von Anti-EGFR-mAK bei Patient:innen vor, die mit Liso-Cel behandelt wurden.

### ***Lebendimpfstoffe***

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Liso-Cel wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens sechs Wochen vor Beginn der LDC, während der Behandlung mit Liso-Cel und bis zur immunologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen***

Vor Beginn der Liso-Cel-Therapie muss bei gebärfähigen Frauen der Schwangerschaftsstatus mithilfe eines Schwangerschaftstests erhoben werden.

Informationen über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung bei Patient:innen, die eine LDC erhalten, sind den Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid zu entnehmen.

Die Expositionsdaten reichen nicht aus, um eine Empfehlung zur Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Liso-Cel abzugeben.

#### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Liso-Cel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Verabreichung an eine Schwangere für den Fötus schädlich sein kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Es ist nicht bekannt, ob Liso-Cel potenziell auf den Fötus übergehen kann. Basierend auf dem Wirkmechanismus können die transduzierten Zellen, falls sie die Plazenta passieren, zu einer Schädigung des Fötus, einschließlich einer B-Zell-Lymphozytopenie, führen. Die Anwendung von Liso-Cel bei Schwangeren oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird daher nicht empfohlen. Schwangere sollten hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Liso-Cel-Therapie ist mit dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin zu besprechen.

Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Liso-Cel behandelt worden sind, sollte die Untersuchung der Immunglobulinpiegel und der B-Zellen in Erwägung gezogen werden.

#### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Liso-Cel in die Muttermilch oder auf das gestillte Kind übergeht. Stillende Frauen sollten über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden.

#### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Liso-Cel auf die Fertilität vor.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Liso-Cel kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Aufgrund des Potenzials von Liso-Cel für neurologische Ereignisse, u. a. veränderter Gemütszustand oder Krampfanfälle, sollten Patient:innen, die Liso-Cel erhalten, nach der Infusion von Liso-Cel mindestens acht Wochen lang vom Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Liso-Cel ist in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff ( $\leq -130$  °C) tiefgekühlt zu lagern und transportieren und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient/die Patientin für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an die Patient:innen zur Verfügung stehen. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3. der Fachinformation.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es handelt sich bei Liso-Cel um ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (BMS 2025).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des*

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der European Public Assessment Report (EPAR) enthält keinen Anhang IV. Es bestehen somit keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der im finalen Assessment Report des Committee for Advanced Therapies (CAT)/ Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) veröffentlichten Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (RMP) werden die in Tabelle 3-18 dargestellten Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben (EMA 2025).

Tabelle 3-18: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 3:</p> <p>Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4:</p> <p>Auflistung als Nebenwirkung</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Schulungsprogramm für Angehörige der Heilberufe und Patient:innen</p> <p>Programm für die kontrollierte Distribution</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Gezielter Nachverfolgungsfragebogen</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005)</p> <p>USA-Registerstudie (CA082-1175)</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Neurologische Toxizität einschließlich ICANS	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.7 sowie Aufnahme in die Gebrauchsanweisung Abschnitte 2 und 3: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Schulungsprogramm für Angehörige der Heilberufe und Patient:innen Programm für die kontrollierte Distribution</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Gezielter Nachverfolgungsfragebogen</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) USA-Registerstudie (CA082-1175)</p>
Infektionen	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) USA-Registerstudie (CA082-1175) Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)</p>
Hypogammaglobulinämie	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b></p> <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) USA-Registerstudie (CA082-1175)</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Makrophagen Aktivierungs-syndrom/ hämophagozytische Lymphohistiozytose	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8: Auflistung als Nebenwirkung</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</b></p> <p>In der nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) als Teil des Spektrums des Zytokin-Freisetzungssyndrom betrachtet USA-Registerstudie (CA082-1175)</p>
Tumorlysesyndrom	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) USA-Registerstudie (CA082-1175)</p>
Zytopenie einschließlich Knochenmarkversagen	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) USA-Registerstudie (CA082-1175) Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)</p>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Autoimmun-Erkrankungen	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Verschlechterung der GvHD	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> In der Kategorie „andere unerwünschte Ereignisse, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Liso-Cel Behandlung angenommen wird“ in der nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) und in der USA-Registerstudie (CA082-1175) eingeschlossen</p>
Sekundäre Malignome/insertionale Onkogenese	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Gezielter Nachverfolgungsfragebogen</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) USA-Registerstudie (CA082-1175) Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001) Transgene-Assay-Test-Service bei sekundären Malignomen ggf. mit Analyse des Insertionsortes</p>
Entstehung replikationsfähiger Lentiviren	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)</p>
Immunogenität	<p><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 3:</p>	<p><b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antihistaminikum Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8: Auflistung als Nebenwirkung <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine	<b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine
Übertragung von Infektionskrankheiten	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 6.6 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und Etikettierung Abschnitt 10: Hinweise zur Handhabung <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine	<b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine
Verringerte Lebensfähigkeit von Liso-Cel durch unsachgemäßen Handhabung des Produktes	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2, 6.3, 6.4, 6.5 und 6.6 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 5 und Etikettierung Abschnitt 9: Hinweise zur Handhabung <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Schulungsprogramm für Angehörige der Heilberufe und Patient:innen Programm für die kontrollierte Distribution	<b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Auswirkungen auf Schwangerschaft und Laktation	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.6 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine	<b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) und USA-Registerstudie (CA082-1175)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		zu Schwangerschaftsereignissen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)
Langzeitsicherheit	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine	<b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) USA-Registerstudie (CA082-1175) Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)
Sicherheit bei Patient:innen < 18 Jahre	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine	<b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)
Sicherheit bei Patient:innen ≥ 75 Jahre	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine <b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine	<b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</b> Keine <b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b> Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) USA-Registerstudie (CA082-1175)
Abkürzungen: ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel. Quelle: EMA 2025		

Als zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung führt der Zulassungsinhaber die im Folgenden beschriebenen Aktivitäten durch (BMS 2025).

### **Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung des Behandlungszentrums gemäß dem Programm für die kontrollierte Distribution**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass die Krankenhäuser und ihre zugehörigen Einrichtungen, die Liso-Cel abgeben, gemäß dem folgenden vereinbarten Programm zur kontrollierten Distribution qualifiziert sind, indem:

- vor der Infusion von Liso-Cel der unmittelbare Zugang zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient am Zentrum sichergestellt wird. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von acht Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis auch Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss sichergestellt werden, dass geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms im Behandlungszentrum zur Verfügung stehen.
- das an der Behandlung von Patient:innen beteiligte medizinische Fachpersonal das entsprechende Schulungsprogramm abgeschlossen hat.

### **Schulungsprogramm**

Vor der Markteinführung von Liso-Cel in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

### ***Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal***

Sämtliches medizinisches Fachpersonal, das voraussichtlich Liso-Cel verschreibt, abgibt und verabreicht, erhält einen Leitfaden für medizinisches Fachpersonal, mit Informationen über:

- die Identifizierung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen einschließlich ICANS;
- die Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen einschließlich ICANS;
- die angemessene Überwachung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen einschließlich ICANS;
- die Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patient:innen;
- die Sicherstellung des unmittelbaren Zugangs am Zentrum zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient:in vor der Infusion von Liso-Cel. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis auch Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss sichergestellt werden, dass geeignete alternative

Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms im Behandlungszentrum zur Verfügung stehen.

- das Risiko eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung;
- die Kontaktdaten für die Untersuchung von Tumorproben nach dem Auftreten eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung;
- die Langzeitnachbeobachtungsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit und zur Bedeutung des Beitrags zu einer solchen Studie;
- die korrekte und angemessene Meldung von Nebenwirkungen;
- die Bereitstellung von detaillierten Anweisungen für die Vorgehensweise beim Auftauen.

### ***Schulungsprogramm für Patient:innen***

Alle Patient:innen, die Liso-Cel erhalten, müssen eine Patientenkarte erhalten, die folgende wichtige Hinweise enthält:

- Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Liso-Cel;
- Notwendigkeit, Symptome eines vermuteten Zytokin-Freisetzungssyndroms und einer vermuteten Neurologischen Toxizität dem behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin unverzüglich zu berichten;
- Notwendigkeit, nach der Infusion von Liso-Cel für mindestens 4 Wochen in der Nähe des Ortes zu bleiben, wo Liso-Cel verabreicht wurde;
- Notwendigkeit, die Patientenkarte jederzeit bei sich zu tragen;
- eine Erinnerung an die Patient:innen, die Patientenkarte jedem medizinischen Fachpersonal zu zeigen, einschließlich in Notfallsituationen und eine Mitteilung für das medizinische Fachpersonal, dass der Patient Liso-Cel erhalten hat;
- Felder, um die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes/der verschreibenden Ärztin und die Chargenbezeichnung zu erfassen.

Die beauftragte Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und für Patient:innen wurden in Deutschland im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut entsprechend implementiert:

- Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe – Breyanzi (Lisocabtagen maraleucel)

- Leitfaden zur Handhabung und Anwendung – Angehörige der Heilberufe – Breyanzi (Lisocabtagen maraleucel)
- Patientenkarte zur sicheren Anwendung – Breyanzi (Lisocabtagen maraleucel).

Sämtliche Angehörige der Heilberufe, die voraussichtlich Liso-Cel verschreiben, abgeben und verabreichen absolvieren das Schulungsprogramm und erhalten die stets aktuellen Schulungsmaterialien. Dies erfolgt mittels eines vom Behandlungszentrum benannten Risk Minimisation Representatives, welcher/welche an dem Schulungsprogramm des Inhabers für das Inverkehrbringen teilnimmt und sicherstellt, dass das relevante medizinische Fachpersonal im Behandlungszentrum die aktuelle Schulungsmaterialien erhält und das Schulungsprogramm absolviert.

### Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die in Tabelle 3-19 genannten Maßnahmen ab.

Tabelle 3-19: Geplante und laufende Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Beurteilung der Konsistenz von Produktqualität und klinischen Ergebnissen soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Chargenanalyse und entsprechende klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von mindestens dreißig (30) Chargen des Breyanzi® Endprodukts einreichen, welche zur Behandlung von Patient:innen verwendet wurden, die in einer nichtinterventionellen Studie eingeschlossen wurden, welche auf der Sekundärnutzung von Daten aus existierenden Registern nach einem vereinbarten Protokoll basiert. Basierend auf diesen Daten hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auch eine Beurteilung über die Notwendigkeit einer Überarbeitung der Spezifikationen für das Endprodukt abzugeben. Zwischenberichte sollen nach etwa 15 Chargen zur Verfügung gestellt und jegliche wesentlichen Out-of-Trend Ergebnisse sofort gemeldet werden.	Aktualisierte Zwischenberichte sind entsprechend dem RMP vorzulegen.  Abschlussbericht bis zum 31. Dezember 2026
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung ( <i>post-authorisation safety study</i> , PASS): Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Breyanzi in den zugelassenen Indikationen führt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive Studie auf der Grundlage von Daten eines Registers nach einem vereinbarten Protokoll durch und legt die Ergebnisse vor.	Aktualisierte Zwischenberichte sind entsprechend dem RMP vorzulegen.  Abschlussbericht: Q4-2043
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (Follicular Lymphoma Grade 3B); NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PASS: Post-Authorisation Safety Study; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma).	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieveruchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für die Anwendung von Liso-Cel im vorliegenden AWG gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) gemäß § 136a Abs. 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie) (G-BA 2025b). Näheres regelt die Anlage I „CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien“ der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie (G-BA 2025a). Darüber hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation und dem finalen CAT/CHMP Assessment Report von Liso-Cel sowie der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie und der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien entnommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025. *Fachinformation BREYANZI®: Stand März 2025*. Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/Breyanzi>, abgerufen am: 18.03.2025.
2. European Medicines Agency (EMA) 2025. *CAT/CHMP group of variations including an extension of indication assessment report Breyanzi, Procedure No. EMEA/H/C/004731/II/0043/G*.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025a. *Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-979/ATMP-QS-RL\\_Anlage-I\\_2024-11-26\\_iK-2025-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-979/ATMP-QS-RL_Anlage-I_2024-11-26_iK-2025-01-01.pdf), abgerufen am: 24.02.2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3700/ATMP-QS-RL\\_2024-11-26\\_iK-2025-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3700/ATMP-QS-RL_2024-11-26_iK-2025-01-01.pdf), abgerufen am: 24.02.2025.
5. Lee D. W., Gardner R., Porter D. L. et al. 2014. *Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome*. Blood 124 (2), S. 188–195.

### **3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V**

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend, da Liso-Cel derzeit ausschließlich im stationären Bereich angewendet wird und alle ärztlichen Leistungen über DRG-Fallpauschalen abgegolten sind.			
Abkürzungen: DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups) unter Ausgliederung der Pflegepersonalkosten.			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Nicht zutreffend.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend.

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nu- m- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
<b>Nicht zutreffend</b>								
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.