

Lisocabtagen maraleucel (follikuläres Lymphom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal progress bar consisting of 18 rectangular segments. The segments are colored in various shades of blue and grey. The first 12 segments are light grey, the 13th is a medium blue, the 14th is a darker blue, the 15th is a very dark blue, the 16th is a medium blue, the 17th is a dark blue, and the 18th is a very dark blue. A dark blue bar is overlaid on the top of the first 12 segments, containing the text 'DOSSIERBEWERTUNG' in white.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-47

Version: 1.0

Stand: 11.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2043

DOI: 10.60584/A25-47

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lisocabtagen maraleucel (follikuläres Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.04.2025

Interne Projektnummer

A25-47

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-47>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (follikuläres Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-47>.

Schlagwörter

Lisocabtagen maraleucel, Lymphom – Follikuläres, Nutzenbewertung

Keywords

Lisocabtagene maraleucel, Lymphoma – Follicular, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Jona Lilienthal
- Anne-Kathrin Petri
- Regine Potthast
- Felix Schwarz
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Lisocabtagen maraleucel ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Lisocabtagen maraleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lisocabtagen maraleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.04.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.14
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.21
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.22
I 6 Literatur	I.24
I Anhang A Suchstrategien.....	I.26
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.27

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel.....	I.6
Tabelle 3: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel.....	I.11
Tabelle 5: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.22

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigen-Rezeptor
CD	Cluster of Differentiation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching adjusted indirect Comparison
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lisocabtagen maraleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.04.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel

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

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

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

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

Ergebnisse

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

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

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

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

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie TRANSCEND FL

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

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

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

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

Studie CA082-092

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel.

Tabelle 3: Lisocabtagen maraleucl – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel

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

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 25.02.2025 angepasst. Der pU weicht von der aktuellen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Zwar sieht er ebenfalls eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie an, allerdings zum Teil unter Benennung anderer bzw. weiterer Therapieoptionen. So benennt der pU übereinstimmend mit der Festlegung des G-BA Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie, benennt aber abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zusätzlich Axicabtagen-Ciloleucel (für Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorherigen systemischen Therapien) und Epcoritamab als Therapieoptionen. Die 3 weiteren vom G-BA genannten Optionen (Bendamustin + Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab sowie Rituximab als Monotherapie) sieht der pU nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Zur Therapieoption Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab äußert sich der pU nicht, da diese Kombination zum Zeitpunkt seines Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 26.09.2024 nicht von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst war. Die Abweichungen des pU bleiben ohne Konsequenz für die vorliegenden Nutzenbewertung, da er weder gegenüber den vom G-BA noch gegenüber den von ihm festgelegten Therapieoptionen geeignete Daten vorlegt.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4). Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lisocabtagen maraleucel (Stand zum 03.02.2025)
- bibliografische Recherche zu Lisocabtagen maraleucel (letzte Suche am 03.02.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lisocabtagen maraleucel (letzte Suche am 10.02.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Lisocabtagen maraleucel (letzte Suche am 10.02.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Lisocabtagen maraleucel (letzte Suche am 05.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Direkter Vergleich

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

Es ist anzumerken, dass der pU in Modul 4 C die Studie TRANSFORM FL [3] aufführt. Es handelt sich um eine RCT zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristinsulfat + Prednison (R-CHOP) oder Bendamustin + Rituximab oder Lenalidomid + Rituximab bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom. Somit wird in der Studie eine Option der individualisierten Therapie gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie der vorliegenden Nutzenbewertung (Lenalidomid + Rituximab) untersucht. Die Studie könnte daher eine potenziell relevante Teilpopulation für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Der pU gibt in Modul 4 C jedoch an, dass diese Studie abgebrochen wurde und somit keine Ergebnisse vorliegen.

Weitere Untersuchungen

Der pU führt eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Lisocabtagen maraleucel durch. Er identifiziert die zulassungsbegründende 1-armige Studie TRANSCEND FL [4] und die nicht interventionelle Studie CA082-092 [5,6], die er gemeinsam für die Nutzenbewertung heranzieht. In der Studie CA082-092 wurden Daten aus der Studie TRANSCEND FL mit Daten aus jeweils einer Studie zu Mosunetuzumab (Studie GO29781 [7]), Tisagenlecleucel (Studie ELARA [8]) bzw. Axicabtagen-Ciloleucel (Studie ZUMA-5 [9])

verglichen. Zudem verweist der pU auf die Ergebnisse der für die Zulassung ergänzend eingereichten retrospektiven Studie CA082-013 [10], die er jedoch nicht umfassend aufbereitet und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Der pU führt keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen. In Abschnitt I 3.1 wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie TRANSCEND FL

Die noch laufende Studie TRANSCEND FL ist eine 1-armige, multizentrische Phase-II-Studie zur Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem follikulären Lymphom des Grads 1, 2 oder 3a oder mit Marginalzonen-Lymphom eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener oder vorherig vorgelegener Kombination aus diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom und follikulärem Lymphom, mit transformiertem follikulärem Lymphom bzw. einem follikulären Lymphom vom Duodenaltyp nach Subklassifikation der World Health Organization waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Für den Einschluss in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufweisen und es musste mindestens 1 messbare Läsion vorliegen.

In der Studie werden verschiedene Patientenpopulationen untersucht: Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem follikulären Lymphom mit mindestens 3 vorherigen systemischen Therapien (Kohorte 1), mit 2 vorherigen systemischen Therapien (Kohorte 2), mit 1 vorherigen systemischen Therapie (Kohorte 3 und Kohorte 3 Extension) und Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Marginalzonen-Lymphom mit mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (Kohorte 4).

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

Die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel entsprach den Vorgaben der Fachinformation [11]. Die Leukapherese zur Entnahme von peripheren mononukleären Blutzellen für die Herstellung von Lisocabtagen maraleucel sollte gemäß Studienplanung etwa 5 Wochen vor der Infusion mit Lisocabtagen maraleucel erfolgen. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgte über 3 Tage, und sollte zwischen Tag 9 und 4 vor der Infusion von Lisocabtagen maraleucel begonnen werden. In der Zeit zwischen Leukapherese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion konnten alle Patientinnen und Patienten gegen den Krebs gerichtete systemische Therapien oder Strahlentherapien zur Krankheitskontrolle (Brückentherapie) erhalten. In der Studie war es vorgesehen, Lisocabtagen maraleucel in einer Dosis von 100×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen pro kg Körpergewicht einzusetzen.

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

In Modul 4 C lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. Für die 1. Interimsanalyse erfolgte der Datenschnitt am 27.01.2023. Zudem beschreibt der pU, dass ein Addendum zur 1. Interimsanalyse erstellt wurde, welches zur Zulassung bei der europäischen Zulassungsbehörde eingereicht worden sei, und mit einem Datenschnitt vom 10.01.2024 erfolgte. Für die Darstellung der Ergebnisse der Studie TRANSCEND FL zieht der pU den Datenschnitt vom 10.01.2024 (mediane Follow-up-Zeit: 31,5 Monate) heran. In der nachfolgend beschriebenen Studie CA082-092 wurde für die Studie TRANSCEND FL der Datenschnitt vom 27.01.2023 (mediane Follow-up-Zeit: 19,3 Monate) betrachtet.

Studie CA082-092

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

In der 1-armigen Studie GO29781 wurde Mosunetuzumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (Grad 1, 2 und 3a) untersucht. Die Patientinnen und Patienten hatten mindestens 2 vorangegangene Therapielinien, einschließlich einer Anti-CD20-Therapie und eines Alkylans erhalten. Insgesamt wurden 90 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Behandlung mit Mosunetuzumab erfolgte fachinformationskonform. Der primäre Endpunkt der Studie war die

vollständige Ansprechrate. Für die Studie CA082-092 wurde der Datenschnitt vom 27.08.2021 bei einer medianen Follow-up-Zeit von ca. 18 Monaten herangezogen.

In der 1-armigen Studie ELARA wurde Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem, rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (Grad 1, 2 und 3a) nach 2 oder mehr vorherigen Therapielinien oder nach einer autologen Stammzelltransplantation untersucht. Nach Leukapherese, optionaler Brückentherapie und einer Lymphodepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid oder Bendamustin erhielten die Patientinnen und Patienten eine Infusion mit Tisagenlecleucel. Von 98 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 94 in die Analyse eingeschlossen, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten und eine messbare Erkrankung vor der Infusion aufwiesen. Der primäre Endpunkt der Studie war die vollständige Ansprechrate. Für die Studie CA082-092 wurde der Datenschnitt vom 29.03.2021 bei einer medianen Follow-up-Zeit von ca. 17 Monaten herangezogen.

In der 1-armigen Studie ZUMA-5 wurde Axicabtagen-Ciloleucel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (Grad 1, 2 und 3a) oder Marginalzonen-Lymphom untersucht. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 vorherigen Therapielinien. Die vorangegangenen Therapien mussten eine Anti-CD20-Therapie kombiniert mit einer alkylierenden Substanz enthalten haben. Nach Leukapherese, optionaler Brückentherapie und Lymphodepletion erhielten die Patientinnen und Patienten Axicabtagen-Ciloleucel. Von 127 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom erhielten 124 Patientinnen und Patienten eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel. Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate. Für die Studie CA082-09 wurde der Datenschnitt vom 14.09.2020 bei einer medianen Follow-up-Zeit von ca. 24 bzw. ca. 18 Monaten (Morbidity-Endpunkte bzw. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen [UE]) herangezogen.

Für die Vergleiche von Lisocabtagen maraleucel der Studie TRANSCEND FL mit Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel legt der pU in Modul 4 C jeweils sowohl einen Vergleich ohne Adjustierung („naiver“ Vergleich) als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen ohne Brückenkomparator als Haupt- und Sensitivitätsanalyse für die Endpunkte zum Ansprechen, progressionsfreien Überleben und einzelnen spezifischen UEs vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine Analysen vor, da diese gemäß pU aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des berücksichtigten Datenschnitts nicht durchgeführt wurden.

Anmerkung zu einer vom pU ergänzend dargestellten Studie (Studie CA082-013)

Der pU verweist auf die für die Zulassung ergänzend eingereichte retrospektive Studie CA082-013 zur Untersuchung von Lisocabtagen maraleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem follikulärem Lymphom. Der pU schließt diese Studie mit der Begründung aus, dass die enthaltenen Vergleichstherapien nicht den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse bzw. die Behandlungsrealität im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen und somit nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzusehen seien. Entsprechend verzichtet der pU auf eine detaillierte Aufbereitung der Studie in Modul 4 C, beschreibt die Ergebnisse dennoch ergänzend bei der zusammenfassenden Beschreibung des Zusatznutzens (Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 C), um die klinische Relevanz von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu verschiedenen Therapieoptionen, die der G-BA aus Sicht des pU teilweise als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet, einzuordnen.

In der Studie CA082-013 wurden patientenindividuelle Daten zu Lisocabtagen maraleucel aus der 1-armigen Studie TRANSCEND FL mithilfe eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkompator und unter Anwendung von Propensity-Score-basierten Methoden mit patientenindividuellen Daten aus verschiedenen Datenbanken sowie aus den Studien AUGMENT (CC-5013-NHL-007 [12]) und MAGNIFY (CC-5013-NHL-008 [13]) verglichen. Auf der Vergleichsseite (gepoolte Daten aus den Datenbanken, Studie AUGMENT, Studie MAGNIFY) sind dabei unter anderem Therapien wie Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, Rituximab als Monotherapie sowie Bendamustin in Kombination Obinutuzumab enthalten.

In Übereinstimmung mit dem pU wird die Studie CA082-013 für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel als nicht geeignet eingestuft. Ungeachtet einer weitergehenden methodischen Prüfung des eingesetzten Adjustierungsverfahrens ist dies unter anderem durch den potenziell unvollständigen Studienpool auf der Vergleichsseite bedingt (siehe Erläuterungen oben). Zudem wird keine systematische Confounder-identifikation beschrieben.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Studie TRANSCEND FL

Bei der vom pU vorgelegten Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine 1-armige Studie. Die Studie ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Studie CA082-092

Die vom pU vorgelegte Studie CA082-092 ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel nicht geeignet.

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

Die fehlende Eignung der Vergleiche von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel ist maßgeblich dadurch begründet, dass MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung sind. Ungeachtet dessen bestehen weitere gravierende Mängel beim Vorgehen des pU:

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

Die genannten Punkte der Nichteignung für die Nutzenbewertung werden nachfolgend begründet.

Vergleiche einzelner Arme verschiedener Studien sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet

MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [14]. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Vergleiche sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse, unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden [15]. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.

Bei Vorliegen solcher Analysen muss geprüft werden, ob Effekte vorliegen, für die hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen. Der pU legt in Modul 4 C jedoch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Ungeachtet dessen liegen auch für die vom pU betrachteten Endpunkte keine solchen Effekte vor.

Vollständigkeit des Studienpools auf Vergleichsseite nicht gewährleistet

Da der pU wie oben beschrieben keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, führt er eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen auf der Interventionsseite

durch. Der pU führt keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Insgesamt ist der Studienpool auf der Vergleichsseite somit potenziell unvollständig.

Identifizierung und Vollständigkeit der Confounder nicht sachgerecht

In nicht randomisierten Studien ist die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet, daher müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern (Störgrößen), d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit die Schätzung des Behandlungseffekts verfälschen können, in der Schätzung berücksichtigt werden. Voraussetzung dafür ist zunächst, dass relevante Confounder systematisch identifiziert werden [15,16] wie beispielsweise in Pufulete 2022 [16] und im IQWiG-Arbeitspapier GA23-02 [17] beschrieben. Anschließend muss sichergestellt werden, dass der verwendete Datensatz die notwendigen Angaben zu den identifizierten Confoundern enthält. Darauf basierend ist dann mittels geeigneter Adjustierungsmethoden (z. B. Propensity Score-Gewichtung) ein möglicher verzerrender Effekt von Confoundern adäquat zu berücksichtigen [15].

Das Vorgehen des pU zur Identifizierung von Confoundern ist nicht sachgerecht. Nach Angaben in Modul 4 C des Dossiers wurden für das Anwendungsgebiet relevante Confounder prioritär basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien und Patientencharakteristika der Studien TRANSCEND FL, GO29781, ELARA und ZUMA-5 identifiziert. Zudem erfolgte gemäß pU ein gezieltes Review von Confoundern, die in anderen im Anwendungsgebiet durchgeführten MAIC-Analysen und den zugrunde liegenden Studien berichtet wurden, sowie eine Konsultierung von klinischen Expertinnen und Experten.

Insgesamt wurden gemäß Angaben des pU 40 potenziell relevante Confounder identifiziert und von klinischen Expertinnen und Experten auf der Grundlage ihrer prognostischen Stärke oder des Grades der Modifikation des Behandlungseffekts für die interessierenden Endpunkte unabhängig von der Datenverfügbarkeit in eine Rangfolge gebracht. 6 klinische Expertinnen und Experten (jeweils 2 pro Vergleich) waren in die Festlegung der Rangordnung eingebunden.

Für jeden der 3 Vergleiche wurden nachfolgend die zu berücksichtigenden Faktoren unter anderem auf der Grundlage der Verfügbarkeit von Daten zwischen den Vergleichsstudien ausgewählt. Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass von den 40 potenziell relevanten Faktoren für die Vergleiche nur für wenige (< 20) in den Studien Daten verfügbar waren. Zudem wurden durch diesen datengesteuerten Ansatz für die 3 Vergleiche unterschiedliche Confounder berücksichtigt. So wurden beispielsweise für Morbiditätsendpunkte beim Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Mosunetuzumab 9 Confounder berücksichtigt, beim Vergleich mit Tisagenlecleucel 12 und beim Vergleich mit Axicabtagen-Ciloleucel 11.

Insgesamt ist durch das Vorgehen des pU eine systematische Identifikation der Confounder nicht sichergestellt. Zudem sind die durchgeführten Arbeitsschritte zur Confounder-Identifikation unzureichend dokumentiert. Aus der fehlenden Datenverfügbarkeit zu verschiedenen Confoundern werden für die Durchführung der Analysen keine Konsequenzen gezogen. Es erfolgte eine potenziell datengesteuerte Adjustierung für einen Teil der potenziell relevanten Confounder. Ein solches Vorgehen ist nicht sachgerecht.

Keine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte über alle Endpunktkategorien möglich

Der pU stellt in Modul 4 C unter anderem Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtansprechen, progressionsfreies Überleben und verschiedenen spezifischen UE-Endpunkten dar.

Es liegen keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor (Datenschnitt TRANSCEND FL 27.01.2023).

Insgesamt ist daher – unabhängig von den oben beschriebenen weiteren Punkten – eine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte von Lisocabtagen maraleucel über alle Endpunktkategorien auf Basis der vom pU vorgelegten Vergleiche nicht möglich.

Zusammenfassung

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet und lassen keinen adäquaten Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
3. Juno Therapeutics. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Liso-cel Compared to Standard of Care in Adults With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma [online]. 2024 [Zugriff: 23.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06313996>.
4. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med* 2024; 30(08): 2199-2207. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02986-9>.
5. Bristol-Myers Squibb. Observational Study Protocol CA082092 - Indirect treatment comparison for lisocabtagene maraleucel in the treatment of 3L+ or 4L+ relapsed/refractory follicular lymphoma [unveröffentlicht].
6. Bristol-Myers Squibb. Non-interventional study report for study CA082092 - indirect treatment comparison for lisocabtagene maraleucel in the treatment of third line or later (3L+) relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) [unveröffentlicht].
7. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(8): 1055-1065. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7).
8. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022; 28(2): 325-332. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0>.
9. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(1): 91-103. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X).
10. Bristol-Myers Squibb. 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 [unveröffentlicht].

11. Bristol-Myers Squibb. BREYANZI 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion [online]. 03.2025 [Zugriff: 15.04.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(14): 1188-1199. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010>.
13. Celgene. Lenalidomide Plus Rituximab Followed by Lenalidomide Versus Rituximab Maintenance for Relapsed/Refractory Follicular, Marginal Zone or Mantle Cell Lymphoma. (MAGNIFY) [online]. 2024 [Zugriff: 26.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01996865>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
16. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Confounderidentifikation in der Indikation schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS); Arbeitspapier [online]. 2025 [Zugriff: 26.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/GA23-02>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
lisocabtagene maraleucel OR JCAR-017 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(lisocabtagene* maraleucel*) OR JCAR-017 OR JCAR017 OR (JCAR-017)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
lisocabtagene, maraleucel, JCAR-017, JCAR017 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Liso-Cel sind in der aktuellen Fachinformation von Liso-Cel (Breyanzi®) beschrieben.

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.

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.

Dosierung und Art der Anwendung

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 100×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von 44 bis 120×10^6 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 Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, 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 mg/m²/Tag und Fludarabin 30 mg/m²/Tag, wird über drei Tage intravenös (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.

Art der Anwendung

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Liso-Cel, u. a. in Bezug auf die autologe Anwendung, Gründe für einen Aufschub der Behandlung, Spende von Blut, Organen,

Gewebe und Zellen, Lymphom des ZNS, vorherige Anti-CD19-Therapie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, neurologische Nebenwirkungen, Infektionen und febrile Neutropenie, Virusreaktivierung, serologische Tests, länger anhaltende Zytopenien, Hypogammaglobulinämie, Sekundäres Malignom einschließlich mit T-Zell-Ursprung, Tumorsyndrom, Überempfindlichkeitsreaktionen, Übertragung eines Infektionserregers, vorherige Stammzelltransplantation sowie auf Langzeitnachbeobachtung.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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). Näheres regelt die Anlage I „CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien“ der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.8
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)..	II.9
II 2.1 Behandlungsdauer	II.9
II 2.2 Verbrauch.....	II.9
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.10
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.10
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 C, Abschnitt 3.6)	II.18
II 4 Literatur	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
CAR	chimärer Antigenrezeptor
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	diagnosebezogene Fallgruppe
FL	follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
T-Zellen	Thymus-Zellen
WHO	Weltgesundheitsorganisation

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das follikuläre Lymphom (FL) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt entsprechend der Fachinformation. Demnach wird Lisocabtagen maraleucel gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie angewendet [1].

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß Gemeinsamem Bundesausschuss (G-BA) davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit FL aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den Kriterien der Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires [GELF-Kriterien]), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.

Unabhängig davon, dass das FL mit Grad 3b von dem zugelassenen Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Dossierbewertung in Anlehnung an die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA auf das rezidierte oder refraktäre FL der Grade 1 bis 3a. Das FL vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Die neue Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [2] zu lymphoiden Tumoren grenzt mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „FL mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen FL (Grad 1 bis 3a) ab.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ein hoher Bedarf an dauerhaft wirksamen Therapieoptionen mit einem gleichzeitig gut handhabbaren Sicherheitsprofil. Der pU erläutert, dass es insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Hochrisikomerkmale nur eine begrenzte Anzahl an Therapieoptionen gebe.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Das Vorgehen des pU stützt sich auf die Herleitung der Zielpopulation im Verfahren zu Epcoritamab aus dem Jahr 2024 [3].

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	prognostizierte Prävalenz des FL in Deutschland im Jahr 2025	–	13 145–19 981 ^a
2	davon mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien	3,0	394–599
3	davon in der GKV-Zielpopulation	87,7	346–525

a. Die untere Grenze bezieht sich auf Erwachsene. Für die obere Grenze liegt keine Altersbeschränkung vor.
FL: follikuläres Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: prognostizierte Prävalenz des FL in Deutschland im Jahr 2025

Der pU setzt eine Spanne von 13 145 bis 19 981 für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit FL (Grad 1 bis 3a) im Jahr 2025 an. Die Werte entnimmt er jeweils Modul 3 A (Abschnitt 3.2.3 zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland) des Dossiers zum Verfahren von Epcoritamab [3] bzw. des Dossiers zum Verfahren von Zanubrutinib [4]. Der unteren Grenze liegt eine retrospektive Analyse von Routinedaten der AOK PLUS mit erwachsenen Patientinnen und Patienten (vorwiegend aus Sachsen und Thüringen) zugrunde, für die im Zeitraum von 01.01.2019 bis 30.06.2021 mindestens 1 FL-Diagnosecode (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation [ICD-10-GM] C82.0 bis C82.3) vorlag [3]. Der oberen Grenze liegt eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) mit erwachsenen Patientinnen und Patienten zugrunde, die in den beiden Vorjahren sowie im Zeitraum von 01.01.2021 bis 31.12.2021 durchgehend beobachtbar waren oder verstarben und für die in diesem Zeitraum mindestens 1 FL-Diagnosecode (ICD-10-GM C82.0, C82.1 und C82.3) vorlag [4]. Beide Werte der Spanne wurden für das Jahr 2025 ausgewiesen. Eine ausführlichere Beschreibung zur Herleitung der Patientenzahlen für die Jahre 2024 (untere Grenze, Verfahren von Epcoritamab) bzw. 2021 (obere Grenze, Verfahren von Zanubrutinib) ist der jeweiligen Dossierbewertung [5,6] und die Prognosen für das Jahr 2025 dem jeweiligen Dossier [3,4] zu entnehmen.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien

Der pU zieht erneut das Zanubrutinib-Dossier (Abschnitt 3.2.4 zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation) [4] heran. Die zugrunde liegende InGef-Datenanalyse ergab, dass 25 (3,0 %) von 826 Erwachsenen mit FL im Jahr 2021 aus der InGef-Datenbank mindestens 2 FL-spezifische Vortherapien abgeschlossen hatten und 1 weitere begonnen haben (Beginn von mindestens 1 FL-spezifischen Therapie im Jahr 2022 und davor im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zur 1. FL-spezifischen Therapie mindestens 2 weitere FL-spezifische Therapien). Für eine ausführliche Beschreibung siehe auch die Bewertung der Patientenzahlen zum betreffenden Zanubrutinib-Verfahren [6]. Der pU überträgt diesen Anteilswert auf die Spanne aus Schritt 1 und erhält als Ergebnis eine Anzahl von 394 bis 599 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,7 % [7,8] ermittelt der pU eine Anzahl von 346 bis 525 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind rechnerisch nachvollziehbar. Die Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist jedoch durch das methodische Vorgehen des pU in der Gesamtschau tendenziell unterschätzt. Wesentliche Gründe hierfür werden in restriktiven Einschlusskriterien hinsichtlich des Vorliegens einer FL-Diagnose für die untere Grenze (gesicherte ambulante Diagnose nur aufgenommen bei Dokumentation durch Fachärztin bzw. Facharzt und die Diagnose musste in 2 aufeinanderfolgenden Quartalen vorliegen) und in dem Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien gesehen, der auf einer Punktschätzung anstatt auf einem verfügbaren Konfidenzintervall basiert (obere Grenze). Zudem ist nicht auszuschließen, dass durch den verwendeten Zeitraum von 8 Jahren zur Identifizierung der Patientengruppe mit ≥ 2 Vortherapien Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die mindestens 1 Vortherapie bereits vor diesem Zeitraum erhalten haben (Schritt 2). Für eine ausführliche Bewertung siehe auch die Dossierbewertung zum betreffenden Epcoritamab-Verfahren [5].

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Das Nutzenbewertungsverfahren zu Epcoritamab aus dem Jahr 2024 [3,5] stellt die letzte Bewertung im gleichen Anwendungsgebiet dar. Darin wurde auf Basis des vorangegangenen Verfahrens von Zanubrutinib eine Spanne von ca. 370 bis 840 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation vom G-BA für seinen Beschluss zugrunde gelegt [9]. Die nun vorgelegte Spanne von 346 bis 525 Patientinnen stellt trotz Verwendung der prognostizierten Prävalenzangaben für das Jahr 2025 aus methodischer Sicht keine bessere Schätzung dar, sodass weiterhin die Patientenzahlen aus dem Zanubrutinib-Verfahren bevorzugt werden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht implizit von einer gleichbleibenden FL-Prävalenzrate aus.

Der pU zieht den jeweiligen Bevölkerungsstand vom Statistischen Bundesamt für Deutschland für die Jahre 2025 bis 2030 heran. Er basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) [10]. Für das Jahr 2030 schätzt der pU im Vergleich zu dem Jahr 2025 nur einen geringen Anstieg der Patientenzahlen und weist für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 347 bis 527 Patientinnen und Patienten aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Lisocabtagen maraleucel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie ^{b, c}	346–525	Die Angabe des pU ist in der Gesamtschau tendenziell unterschätzt. Wesentliche Gründe hierfür werden in restriktiven Einschlusskriterien hinsichtlich des Vorliegens einer FL-Diagnose (untere Grenze) und in dem Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien gesehen, der auf einer Punktschätzung anstatt auf einem verfügbaren Konfidenzintervall basiert (obere Grenze). Im Vergleich zur vorliegenden Schätzung ist die Angabe von ca. 370 bis 840 Patientinnen und Patienten aus dem Verfahren zu Zanubrutinib aus dem Jahr 2023 [11], die auch im Epcoritamab-Verfahren beschlossen wurde [9], als methodisch geeigneter anzusehen.
<p>a. Angabe des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Lisocabtagen maraleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten FL des Grades 3b nicht in Betracht kommt. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit FL aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>FL: follikuläres Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen.

Der pU stellt Kosten für die zu bewertende Therapie sowie die Optionen Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Für die weiteren Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU hingegen keine Angaben.

Darüber hinaus macht der pU Angaben zu den folgenden Therapien: Axicabtagen-Ciloleucel sowie Epcoritamab. Diese zusätzlichen Angaben des pU werden nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Lisocabtagen maraleucel und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,12,13]. Je Therapie endet die Behandlung innerhalb des 1. Behandlungsjahres.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch der zu bewertenden Therapie sowie den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,12,13].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lisocabtagen maraleucel und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2025 wieder. Für Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel veranschlagt der pU in Übereinstimmung mit der Lauer-Taxe keine Mehrwertsteuer.

Die Wirkstoffe Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Somit fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V an. Dies entspricht den Angaben des pU.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2025 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [14] hat die Leistung „Gabe von Chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-Thymus(T)-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ den Neue-Untersuchungs-und-Behandlungsmethoden(NUB)-Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2025 krankenhaushausindividuelle NUB-Entgelte für die Kosten von Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel vereinbart werden können.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel (CAR-T-Zelltherapien)

Da gemäß den Tragenden Gründen des G-BA zu bisherigen Verfahren zu Wirkstoffen mit gleichem Wirkprinzip (CAR-T-Zell-Therapien) [15-17] die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Abs. 14 Arzneimittelgesetz (AMG) ist, stellt der pU die Kosten dafür bei der Berechnung der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht dar. Dies ist nachvollziehbar.

Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß den Fachinformationen [1,13] zusätzlich vor der Entnahme von Zellen ein Screening der Patientinnen und Patienten auf das Hepatitis-B-Virus, das Hepatitis-C-Virus sowie das humane Immundefizienzvirus (HIV) erfolgen muss. Dies wird vom pU nicht berücksichtigt.

Der pU weist zudem korrekt darauf hin, dass gemäß den Fachinformationen von Lisocabtagen maraleucel [1] bzw. Tisagenlecleucel [13] als Vorbehandlung eine 3-tägige intravenöse Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit Cyclophosphamid in einer Dosis von 300 mg/m² bzw. 250 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Tag sowie Fludarabin mit einer Dosis von 30 mg/m² bzw. 25 mg/m² KOF pro Tag verabreicht wird.

Die Berechnungen des pU zum Verbrauch beruhen auf einer KOF von 1,91 m². Dies entspricht der Ermittlung der KOF mithilfe der DuBois-Formel und den durchschnittlichen Körpermaßen

von Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 (77,7 kg; 172,5 cm) [18,19].

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.02.2025 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Für Cyclophosphamid ermittelt der pU so einen Verbrauch pro Gabe von 573 mg (bei Lisocabtagen maraleucel) bzw. 477,50 mg (bei Tisagenlecleucel), was gemäß Kostenberechnung des pU einem Verbrauch von 1 Durchstechflasche à 1000 mg bzw. à 500 mg (bei jeweils 6 Durchstechflaschen pro Packung) entspricht. Der pU berücksichtigt für den Gesamtverbrauch keinen packungsbezogenen Verwurf, weshalb für den Fall einer ambulanten Durchführung der LDC die Kosten für Cyclophosphamid bei Tisagenlecleucel höher liegen als vom pU angesetzt. Bei Lisocabtagen maraleucel liegen die Kosten aufgrund einer wirtschaftlicheren Variante (3 Durchstechflaschen à 200 mg; 10 Durchstechflaschen pro Packung) niedriger als vom pU angesetzt.
- Für Fludarabin ermittelt der pU einen Verbrauch pro Gabe von 57,3 mg (bei Lisocabtagen maraleucel) bzw. 47,75 mg (bei Tisagenlecleucel), was gemäß Kostenberechnung des pU jeweils einem Verbrauch von 2 Durchstechflaschen à 50 mg (bei 5 Durchstechflaschen pro Packung) entspricht. Der pU berücksichtigt nicht den packungsbezogenen Verwurf. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass unter Berücksichtigung von Verwurf ein wirtschaftlicheres Präparat (Packungsgröße von 1 Stück) für Fludarabin zur Verfügung steht. Aufgrund der Nichtberücksichtigung des packungsbezogenen Verwurfs liegen für den Fall einer ambulanten Durchführung der LDC die Kosten für Fludarabin bei Lisocabtagen maraleucel höher als vom pU veranschlagt, wohingegen die Kosten bei Tisagenlecleucel niedriger liegen als vom pU veranschlagt, da er pro Gabe einen Verbrauch von 100 mg statt 50 mg ansetzt.

Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die Verabreichung der Infusion, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,13] und die der pU nicht veranschlagt.

Der pU veranschlagt für beide Wirkstoffe jeweils Kosten gemäß Hilfstaxe auf Grundlage eines Zuschlags von 100 € je Zubereitung. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand [20] plausibel.

Im Rahmen einer stationären Gabe der CAR-T-Zellen fallen Kosten an, die im Rahmen einer diagnosebezogenen Fallgruppe (DRG) abgerechnet werden können. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC. Es kann zusätzlich zum DRG-Erlös sowie den krankenhausindividuellen NUB-Entgelten für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) ein

krankenhausindividuelles Entgelt (unbewertetes Zusatzentgelt ZE2025-220 [21]) für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden. Solche Entgelte werden vom pU nicht angesetzt. Insgesamt können somit die Kosten abweichen.

Mosunetuzumab (weitere Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie)

Für die Prämedikation von Mosunetuzumab setzt der pU eine Spanne von 4 Gaben bis 19 Gaben an. Gemäß Fachinformation [12] ist die Prämedikation im 1. und 2. Zyklus (4 Gaben) obligatorisch, für alle nachfolgenden Zyklen ist die Gabe eines intravenösen Kortikosteroids, eines Antihistaminikums und eines Antipyretikums nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten (bei denen unter vorheriger Dosis ein Zytokin-Freisetzungssyndrom jeglichen Grades aufgetreten ist) angezeigt. Der pU macht Angaben zu den Kosten der Wirkstoffe Dexamethason (intravenös), Paracetamol und Dimetinden (intravenös). Allerdings berücksichtigt der pU keinen packungsbezogenen Verwurf. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass eine wirtschaftlichere Variante (5 Durchstechflaschen à 4 mg; 10 Durchstechflaschen pro Packung) für Dexamethason zur Verfügung steht.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Dexamethason, Paracetamol und Dimetinden geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2025 wieder.

Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die Verabreichung der Infusion, die sich aus der Fachinformation ergibt [12] und die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand [20] plausibel.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen bei allen Therapien aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Zu bewertende Therapie

Für Lisocabtagen maraleucel ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 228 795,05 €.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Cyclophosphamid und Fludarabin sind zum aktuellen Sachstand [20] plausibel. Für den Fall einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC macht der pU keine Angaben.

Im Rahmen der stationären Gabe von Lisocabtagen maraleucel fallen Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. Der pU berücksichtigt zudem nicht, dass für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2025 ergänzend zu einem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels auch ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Mosunetuzumab sind die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen höher als vom pU angegeben. Die vom pU angegebenen Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand [20] plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

Für Tisagenlecleucel sind die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Cyclophosphamid und Fludarabin sind zum aktuellen Sachstand [20] plausibel. Für den Fall einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC macht der pU keine Angaben. Im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel fallen Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. Der pU berücksichtigt zudem nicht, dass für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2025 ergänzend zu einem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels auch ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Lisocabtagen maraleucel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	227 500,00	695,05	600,00	228 795,05	<p>Die Angaben zu den Arzneimittelkosten beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr und sind plausibel.</p> <p>Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.</p> <p>Die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Cyclophosphamid und Fludarabin sind zum aktuellen Sachstand [20] plausibel. Für den Fall einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC macht der pU keine Angaben. Im Rahmen der stationären Gabe von Lisocabtagen maraleucel fallen Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. Der pU berücksichtigt zudem nicht, dass für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2025 ergänzend zu einem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels auch ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann.</p>

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie: individualisierte Therapie^b unter Auswahl von						
Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	keine Angaben				–
Lenalidomid + Rituximab		keine Angaben				–
Rituximab Monotherapie		keine Angaben				–
Mosunetuzumab		73 882,75– 139 676,71	38,93– 185,68	1000,00– 1900,00	74 921,68– 141 762,39	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr und sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen höher als vom pU angegeben. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand [20] plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Tisagenlecleucel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	239 000,00	664,89	600,00	240 264,89	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr und sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Cyclophosphamid und Fludarabin sind zum aktuellen Sachstand [20] plausibel. Für den Fall einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC macht der pU keine Angaben. Im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel fallen Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. Der pU berücksichtigt zudem nicht, dass für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2025 ergänzend zu einem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels auch ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann.
Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		keine Angaben				–
<p>a. Angaben des pU b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen.</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; FL: follikuläres Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T-Zellen: Thymus-Zellen</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass keine Primärdaten zu Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation vorliegen. Er gibt zudem an, dass auch zu möglichen Kontraindikationen oder den Patientenpräferenzen derzeit keine Daten vorliegen. Der pU geht davon aus, dass die Versorgung mit CAR-T-Zelltherapien ausschließlich stationär in qualifizierten Behandlungszentren erfolgt.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 C, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation BREYANZI [online]. 03.2025. URL: <https://fi.b-ms.de/Breyanzi>.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
3. AbbVie Deutschland. Epcoritamab (Tepkinly); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1128/#dossier>.
4. BeiGene Germany. Zanubrutinib (Brukinsa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1039/#dossier>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (follikuläres Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-95>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zanubrutinib (follikuläres Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-130>.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023 [online]. 2024. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlechtstaatsangehoerigkeit-2023.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlechtstaatsangehoerigkeit-2023.html?view=main[Print]).
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2023 [online]. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Epcoritamab (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach = 2 Vortherapien) [online]. 2025 [Zugriff: 07.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7101/2025-03-06_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-1106_BAnz.pdf.

10. Statistisches Bundesamt. Statistischer Bericht; 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Deutschland [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/statistischer-bericht-bvb-deutschland-2070-5124202219005.xlsx>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa - Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach = 2 Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab) [online]. 2024 [Zugriff: 19.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6637/2024-06-06_AM-RL_XII-XIIa_Zanubrutinib_D-1002_BAnz.pdf.
12. Roche Pharma AG. Fachinformation Lunsumio [online]. 09.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023719/lunsumio-r?query=Lunsumio>.
13. Novartis Pharma. Fachinformation Kymriah [online]. 08.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022124/kymriah-r-1-2-106-bis-6-108-zellen-infusionsdispersion?query=tisa>.
14. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2025: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20Information NUB DRG 2025 aktualisiert 250217.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20Information%20NUB%20DRG%202025%20aktualisiert%20250217.pdf).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2019. URL: [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).
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2023. URL: [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).

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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-ZellLymphom, diffus großzelliges (DLBCL))) [online]. 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10242/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977_TrG.pdf.
18. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
19. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-303.
20. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 05.06.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-03-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_36_EV.pdf.
21. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; aG-DRG-Version 2025 und Pflegeerlöskatalog 2025 [online]. 2024 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/14155/file/Fallpauschalenkatalog%202025_2024-09-26.pdf.