

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi<sup>®</sup>)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.12.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	34

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel basierend auf der Studie CA0821138.....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	33

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3L+	Drittlinientherapie oder später
AHS	Alberta Health Services
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWG	Anwendungsgebiet
BMS	Bristol Myers Squibb
BR	Bendamustin + Rituximab
Brexu-Cel	Brexucabtagen autoleucel
BSH	British Society for Haematology
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
B-Zell-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRR	Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate)
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EEIG	European Economic Interest Grouping
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
ESMO	European Society for Medical Oncology

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ESS	Effective Sample Size
FL	Follikuläres Lymphom
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
HGBCL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases 10. Revision
ITC	Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfacht als Indirect Treatment Comparison bezeichnet)
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
KI	Konfidenzintervall
Ki67	Ki67-Proliferationsmarker
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
MAIC	Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison)
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported)
OR	Gesamtansprechen (Overall Response)
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
POD24	Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease Within 24 Month)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PRO	Patient-Reported Outcome
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidiert oder refraktär
R-BAC	Rituximab + Bendamustin + Cytarabin
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
R-FCM	Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron
RfIC	Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (Release for Infusion Certificate, RfIC)
RR	Relative Risk Ratio
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VR-CAP	Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Arnulfstraße 29 80636 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Anschrift:</b>	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Lisocabtagen maraleucel
<b>Handelsname:</b>	Breyanzi®
<b>ATC-Code:</b>	L01XL08
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	45361
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	17312815
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C83.1
<b>Alpha-ID</b>	I76216 Gekerbtes diffuses Lymphom I96158 Kleinzelliges gekerbtes Lymphom I30523 Kleinzelliges gekerbtes Non-Hodgkin-Lymphom I77138 Lymphom der Mantelschicht I116056 Maligne lymphomatöse Polyposis I111242 Mantelzell-Lymphom I119755 MCL [Mantelzell-Lymphom] I76222 Zentrozytisches Lymphom I111414 Zentrozytom

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors	21.11.2025	D
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma).		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	12.03.2025
Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.	28.04.2023
Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	04.04.2022
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); FL: Folliculäres Lymphom, FL3B: Folliculäres Lymphom Grad 3B (Follicular Lymphoma grade 3B); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal large B-Cell Lymphoma).	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors	<p>Für das vorliegende Dossier <u>verwendete zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>c</sup></u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brexucabtagen autoleucel (Brexu-Cel)</li> </ul> <p><u>Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von<sup>d</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustin + Rituximab (BR)<sup>e</sup>,</li> <li>• Lenalidomid ± Rituximab,</li> <li>• Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (R-CHOP),</li> <li>• Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison (VR-CAP)</li> <li>• Rituximab + Bendamustin + Cytarabin (R-BAC),</li> <li>• Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron (R-FCM),</li> <li>• Ibrutinib,</li> <li>• Temsirolimus,</li> <li>• Brexu-Cel<sup>e</sup>,</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venetoclax,</li> <li>• Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)<sup>c</sup> und</li> <li>• Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT)<sup>c</sup>.</li> </ul>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Details zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in Modul 3 ausgeführt.</p> <p>d: Der G-BA benennt folgende Kriterien, die zur Therapieentscheidung herangezogen werden sollen: der Allgemeinzustand, die Art der durchgeführten vorherigen Therapie sowie das Ansprechen und die Dauer der Remission auf diese.</p> <p>e: Teilweise abweichende Formulierung zur finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch. Der G-BA verwendet darin nicht die hier ergänzten Abkürzungen der Wirkstoffe/Therapien.</p> <p>Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; BR: Bendamustin + Rituximab; Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); R-BAC: Rituximab + Bendamustin + Cytarabin; R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; R-FCM: Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron; VR-CAP: Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Im Beratungsgespräch am 07.05.2025 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine individualisierte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt, die nach Auffassung von Bristol Myers Squibb (BMS) nicht den allgemein anerkannten und aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) widerspiegelt.

Die Empfehlungen der Leitlinien führender Fachgesellschaften wie der British Society for Haematology (BSH), der European Society for Medical Oncology (ESMO), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) sowie der Cancer Care Alberta, Alberta Health Services (AHS) spiegeln den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wider. Die Leitlinien der AHS, BSH, DGHO und des NCCN empfehlen übereinstimmend, dass Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie bzw. in der Drittlinietherapie oder später (3L+) nach Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) auf ihre Eignung für eine chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zelltherapie

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geprüft werden sollten. Für geeignete Patient:innen wird die CAR-T-Zelltherapie in den Leitlinien als Behandlungsoption empfohlen. Insbesondere die BSH und AHS betonen die überlegene Wirksamkeit dieser Therapie im Vergleich zu anderen verfügbaren Optionen.

Aktuell ist Brexucabtagen autoleucel (Brexu-Cel) sowohl die einzige CAR-T-Zelltherapie als auch der einzige Wirkstoff mit spezifischer Zulassung für Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi, was dem AWG von Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) entspricht.

Auf Basis der in der Zulassungsstudie ZUMA-2 belegten Wirksamkeit von Brexu-Cel im vorliegenden AWG empfiehlt die BSH-Leitlinie, dass sich Patient:innen bereits im ersten Rezidiv (sowie mit fehlendem Ansprechen innerhalb der ersten acht Wochen unter BTKi-Therapie) in einem CAR-T-Zentrum vorstellen sollten, um diese Therapieoption mit dem ärztlichen Fachpersonal zu erörtern.

Gemäß den Leitlinien der AHS, BSH, DGHO und des NCCN sowie den Fachgesellschaften gibt es momentan keine gleichwertige Behandlungsalternative zu Brexu-Cel für Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi. Vor diesem Hintergrund hat sich Brexu-Cel für geeignete Patient:innen als Standardtherapie im aktuellen Klinikalltag etabliert.

Demnach ist die CAR-T-Zelltherapie Brexu-Cel, als einziger Wirkstoff mit übereinstimmendem AWG, aktuell die bevorzugte Therapieoption für Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und somit auch die für Liso-Cel infrage kommende Patientenpopulation widerspiegelt. Aus Sicht von BMS stellt Brexu-Cel damit die einzige adäquate zVT für Liso-Cel dar. Klinische Fachexpert:innen haben bereits in Nutzenbewertungsverfahren anderer zugelassener Wirkstoffe zur Behandlung von Lymphomentitäten mehrfach betont, dass lediglich andere CAR-T-Zelltherapien als vergleichbare Therapieoption für Liso-Cel gesehen werden können und daher als zVT in Betracht zu ziehen sind. Die weiteren vom G-BA benannten Therapieoptionen verfügen über zugelassene AWG, die mit dem von Liso-Cel nur teilweise oder gar nicht übereinstimmen, und konnten keine vergleichbare Wirksamkeit nach BTKi zeigen. Sie kommen daher als zVT für Liso-Cel im AWG nicht infrage.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Liso-Cel im AWG des r/r MCL in der 3L+ nach BTKi, basierend auf der Evidenz aus der Studie CA0821138, gegenüber der zVT dargestellt. In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (aus der Studie ZUMA-2) basierend auf einem indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfacht als Indirect Treatment Comparison (ITC) bezeichnet) aus der Studie CA0821138 dargestellt. Dabei wurde das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für jede Analyse angegeben.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel basierend auf der Studie CA0821138

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens <sup>c</sup>
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	
<b>Mortalität</b>				
OS	Hauptanalyse	NR [16,6; NR] vs. 46,4 [24,9; 58,7]	HR: 0,79 [0,40; 1,56]; p = 0,5031	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	18,4 [12,9; NR] vs. 46,4 [24,9; 58,7]	HR: 1,44 [0,92; 2,24]; p = 0,1109	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	NR [6,7; NR] vs. 46,4 [24,9; 58,7]	HR: 0,96 [0,45; 2,03]; p = 0,9058	
<b>Morbidität</b>				
ORR	Hauptanalyse	89,1 % vs. 91,2 %	RR: 0,98 [0,87; 1,10]; p = 0,6973	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	83,1 % vs. 91,2 %	RR: 0,91 [0,81; 1,03]; p = 0,1375	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	83,3 % vs. 91,2 %	RR: 0,91 [0,77; 1,08]; p = 0,3009	
CRR	Hauptanalyse	74,4 % vs. 67,6 %	RR: 1,10 [0,86; 1,41]; p = 0,4568	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	72,3 % vs. 67,6 %	RR: 1,07 [0,86; 1,32]; p = 0,5386	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	75,7 % vs. 67,6 %	RR: 1,12 [0,86; 1,46]; p = 0,4028	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens <sup>c</sup>
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	
DOR	Hauptanalyse	24,0 [6,7; NR] vs. 28,2 [13,5; 47,1]	HR: 1,58 [0,83; 3,01]; p = 0,1682	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	14,5 [6,2; NR] vs. 28,2 [13,5; 47,1]	HR: 1,62 [0,97; 2,69]; p = 0,0634	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	16,8 [5,7; NR] vs. 28,2 [13,5; 47,1]	HR: 1,31 [0,61; 2,80]; p = 0,4890	
PFS	Hauptanalyse	24,0 [7,6; NR] vs. 25,8 [9,6; 47,6]	HR: 1,43 [0,78; 2,62]; p = 0,2536	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	12,3 [6,6; 24,0] vs. 25,8 [9,6; 47,6]	HR: 1,54 [0,96; 2,45]; p = 0,0713	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	12,3 [6,6; NR] vs. 25,8 [9,6; 47,6]	HR: 1,28 [0,64; 2,59]; p = 0,4881	
<b>Verträglichkeit – UESI</b>				
Zytokin-Freisetzungssyndrom (als jegliches UE)	Hauptanalyse	56,0 % vs. 91 %	<b>RR: 0,61 [0,44; 0,85]; p = 0,0033</b>	<b>Gering</b>
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	61,4 % vs. 91 %	<b>RR: 0,67 [0,56; 0,81]; p &lt; 0,0001</b>	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	63,2 % vs. 91 %	<b>RR: 0,69 [0,50; 0,95]; p = 0,0233</b>	
Zytokin-Freisetzungssyndrom (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Hauptanalyse	0,8 % vs. 15 %	<b>RR: 0,05 [0,01; 0,41]; p = 0,0050</b>	<b>Erheblich</b>
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	1,1 % vs. 15 %	<b>RR: 0,08 [0,01; 0,59]; p = 0,0135</b>	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	0,7 % vs. 15 %	<b>RR: 0,05 [0,01; 0,39]; p = 0,0043</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens <sup>c</sup>
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	
Neurologische Toxizität (als jegliches UE)	Hauptanalyse	27,5 % vs. 63 %	RR: 0,44 [0,25; 0,75]; p = 0,0030	Gering
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	30,7 % vs. 63 %	RR: 0,49 [0,34; 0,70]; p = 0,0001	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	28,4 % vs. 63 %	RR: 0,45 [0,22; 0,92]; p = 0,0277	
Neurologische Toxizität (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Hauptanalyse	5,7 % vs. 31 %	RR: 0,18 [0,07; 0,46]; p = 0,0003	Erheblich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	9,1 % vs. 31 %	RR: 0,29 [0,14; 0,62]; p = 0,0014	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	4,6 % vs. 31 %	RR: 0,15 [0,05; 0,42]; p = 0,0003	
Infektionen (als jegliches UE)	Hauptanalyse	29,7 % vs. 56 %	RR: 0,53 [0,30; 0,92]; p = 0,0251	Gering
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	35,2 % vs. 56 %	RR: 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,0105	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	28,8 % vs. 56 %	RR: 0,51 [0,27; 0,97]; p = 0,0405	
Infektionen (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Hauptanalyse	11,1 % vs. 34 %	RR: 0,33 [0,13; 0,86]; p = 0,0227	Beträchtlich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	14,8 % vs. 34 %	RR: 0,44 [0,24; 0,80]; p = 0,0070	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	7,6 % vs. 34 %	RR: 0,22 [0,08; 0,63]; p = 0,0045	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens <sup>c</sup>
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	
Länger anhaltende Zytopenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3) <sup>d</sup>	Hauptanalyse	21,3 % vs. 56 %	<b>RR: 0,38 [0,21; 0,69]; p = 0,0013</b>	<b>Erheblich</b>
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	39,8 % vs. 56 %	<b>RR: 0,71 [0,51; 0,98]; p = 0,0355</b>	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	18,1 % vs. 56 %	<b>RR: 0,32 [0,14; 0,74]; p = 0,0075</b>	
Länger anhaltende Thrombozytopenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3) <sup>d</sup>	Hauptanalyse	15,0 % vs. 52 %	<b>RR: 0,29 [0,14; 0,58]; p = 0,0006</b>	<b>Beträchtlich</b>
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	31,8 % vs. 52 %	<b>RR: 0,61 [0,42; 0,88]; p = 0,0079</b>	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	16,1 % vs. 52 %	<b>RR: 0,31 [0,12; 0,76]; p = 0,0111</b>	
Länger anhaltende Neutropenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3) <sup>d</sup>	Hauptanalyse	11,4 % vs. 48 %	<b>RR: 0,24 [0,12; 0,48]; p = 0,0001</b>	<b>Erheblich</b>
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	23,9 % vs. 48 %	<b>RR: 0,50 [0,32; 0,78]; p = 0,0020</b>	
	Sensitivitätsanalyse <sup>b</sup>	6,5 % vs. 48 %	<b>RR: 0,14 [0,05; 0,40]; p = 0,0003</b>	
<p>Datenschnitte: Liso-Cel: 16.05.2024, Brexu-Cel: 23.07.2022 (OS), 24.07.2021 (ORR, CRR, DOR, PFS), 24.07.2019 und 31.12.2019 (Verträglichkeit).</p> <p>a: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Poisson-Modells berechnet. Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet.</p> <p>b: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte inklusive der 2 zusätzlichen klinischen Faktoren (Confounder) Ki67-Proliferationsmarker und Morphologie des Blastoids.</p> <p>c: Es wurde jeweils das mindeste Ausmaß des Zusatznutzens der adjustierten ITC-Analysen abgeleitet.</p>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens <sup>c</sup>
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	
<p>d: Für die UESI länger anhaltende Zytopenie, länger anhaltende Thrombozytopenie und länger anhaltende Neutropenie wurden für Brexu-Cel aus der Studie ZUMA-2 die Daten aus dem EMA-Assessment-Report im Overall Set mit dem Datenschnitt 24.07.2019 herangezogen, da diese den aktuellsten Datenstand widerspiegeln.</p> <p>Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechen (Duration of Response); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); ORR: Gesamtansprechrage (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RR: Rate Ratio; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.</p>				

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zeigte sich für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 1-7). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel ist damit für das OS nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Ansprechen*

Für die Endpunkte des Ansprechens (Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR), Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate, CRR), und Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)) zeigten sich für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 1-7). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel ist damit für das Ansprechen nicht belegt.

#### *Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)*

Für den Endpunkt PFS zeigte sich für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 1-7). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel ist damit für das PFS nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde kein ITC durchgeführt, daher erfolgt keine Bewertung hinsichtlich dieser Kategorie.

### ***Verträglichkeit***

Die ITC-Analysen der Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel erfolgten für Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) jeglicher Schweregrade für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, die Neurologische Toxizität und Infektionen sowie für schwere UESI (Common Technology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad  $\geq 3$ ) für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom, die schwere Neurologische Toxizität, schwere Infektionen, die länger anhaltende Zytopenie, die länger anhaltende Thrombozytopenie und die länger anhaltende Neutropenie. Dabei konnte über alle diese Endpunkte hinweg ein signifikanter Vorteil von Liso-Cel gegenüber der zVT Brexu-Cel nachgewiesen werden.

Im vorliegenden AWG des MCL können insbesondere die schweren UESI, wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurologische Toxizität, zu schweren Komplikationen, wie zusätzlicher Medikation, neurologische Nebenwirkungen oder Hypoxie, und der Notwendigkeit intensivmedizinischer Maßnahmen führen. Ein rasches Abklingen dieser Ereignisse ist daher von hoher Bedeutung für die Patient:innen. Die vorliegenden Daten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 zeigen, dass sich nach der Behandlung mit Liso-Cel die aufgetretenen Zytokin-Freisetzungssyndrome im Median innerhalb von 4 Tagen und die Neurologischen Toxizitäten im Median nach 5 Tagen zurückbildeten. Im Vergleich dazu waren die in der Studie ZUMA-2 beobachteten Abklingzeiten nach der Behandlung mit Brexu-Cel

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit 11 Tagen für das Zytokin-Freisetzungssyndrom und 12 Tagen für die Neurologische Toxizität mehr als doppelt so lang.

Für die ITC-Analysen ergab sich insbesondere für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) und die schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) jeweils ein **erheblicher** Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber der zVT Brexu-Cel. Dabei war das Risiko für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms unter Liso-Cel, sowohl in der Haupt- als auch in der Sensitivitätsanalyse um 95 % reduziert (**Rate Ratio (RR) = 0,05, 95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,01; 0,41]; p = 0,0050** bzw. **RR = 0,05, 95 %-KI: [0,01; 0,39]; p = 0,0043**) im Vergleich zu Brexu-Cel. Das Risiko für das Auftreten einer schweren Neurologischen Toxizität war unter Liso-Cel um 82 % in der Hauptanalyse bzw. um 85 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,18, 95 %-KI: [0,07; 0,46]; p = 0,0003** bzw. **RR = 0,15, 95 %-KI: [0,05; 0,42]; p = 0,0003**) im Vergleich zu Brexu-Cel.

Auch für die UESI schwere länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) und schwere länger anhaltende Neutropenie (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich jeweils ein **erheblicher** Zusatznutzen für Liso-Cel. Dabei war das Risiko für das Auftreten einer schweren länger anhaltenden Zytopenie unter Liso-Cel um 62 % in der Hauptanalyse bzw. um 68 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,38, 95 %-KI: [0,21; 0,69]; p = 0,0013** bzw. **RR = 0,32, 95 %-KI: [0,14; 0,74]; p = 0,0075**) im Vergleich zu Brexu-Cel. Das Risiko für das Auftreten einer schweren länger anhaltenden Neutropenie war unter Liso-Cel um 76 % in der Hauptanalyse bzw. um 86 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,24, 95 %-KI: [0,12; 0,48]; p = 0,0001** bzw. **RR = 0,14, 95 %-KI: [0,05; 0,40]; p = 0,0003**) im Vergleich zu Brexu-Cel.

Für die UESI schwere Infektionen (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) und schwere länger anhaltende Thrombozytopenie (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) ergab sich jeweils ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Liso-Cel. Dabei war das Risiko für das Auftreten einer schweren Infektion unter Liso-Cel um 67 % in der Hauptanalyse bzw. um 78 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,33, 95 %KI: [0,13; 0,86]; p = 0,0227** bzw. **RR = 0,22, 95 %-KI: [0,08; 0,63]; p = 0,0045**) im Vergleich zu Brexu-Cel. Das Risiko für das Auftreten einer schweren länger anhaltenden Thrombozytopenie war unter Liso-Cel um 71 % in der Hauptanalyse bzw. um 69 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,29, 95 %-KI: [0,14; 0,58]; p = 0,0006** bzw. **RR = 0,31, 95 %-KI: [0,12; 0,76]; p = 0,0111**) im Vergleich zu Brexu-Cel.

Zusätzlich zeigte sich für die weiteren UESI jeglicher Schweregrade (Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologischen Toxizität und Infektionen) jeweils ein **geringer** Zusatznutzen für Liso-Cel (siehe Tabelle 1-7).

Die konsistenten Ergebnisse der unadjustierten (naiven) Vergleiche bestätigen die in den ITC-Analysen trotz der durch Matching und Adjustierung reduzierten Effective Sample Size (ESS) beobachteten statistisch signifikanten Vorteile von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel und untermauern die Robustheit der Effekte für die Verträglichkeit (siehe Tabelle 1-7).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Kategorie Verträglichkeit kann in der Gesamtschau somit ein Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel über alle Endpunkte hinweg nachgewiesen werden. Insbesondere bei schweren Unerwünschten Ereignissen (UE) (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich für Liso-Cel konsistent ein **beträchtlicher** bis **erheblicher** Zusatznutzen, **teils** mit **dramatischen Effekten**.

In der Gesamtschau aller ITC-Analysen zeigte Liso-Cel für die Kategorien Mortalität und Morbidität vergleichbare Ergebnisse mit Brexu-Cel, ohne statistisch signifikante Unterschiede. In der Verträglichkeit zeigte sich ein **erheblicher** Zusatznutzen für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms, einer schweren Neurologischen Toxizität, einer länger anhaltenden Zytopenie und einer länger anhaltenden Neutropenie. Ein **beträchtlicher** Zusatznutzen zeigte sich für das Auftreten einer länger anhaltenden Thrombozytopenie und schweren Infektionen. Außerdem ergab sich jeweils ein **geringer** Zusatznutzen für das Auftreten der UESI jeglicher Schweregrade (Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizität und Infektionen). In der Gesamtschau kann ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel abgeleitet werden. Über die im Dossier dargestellten Analysen hinweg zeigten sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit Liso-Cel. Aufgrund der Konsistenz und Stärke der Effekte in der Verträglichkeit, die teilweise einen dramatischen Effekt zeigten, wird auch unter Berücksichtigung der Limitationen und methodischen Unsicherheiten von ITC ohne Brückenkomparator das Ausmaß des Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel in der **Gesamtschau** als **beträchtlich** eingestuft.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma).		

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Aussagekraft der Nachweise**

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Liso-Cel bei der Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi bewertet.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Liso-Cel basiert auf der Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 sowie auf der für die Zulassung supportiv eingereichten, nicht-interventionellen Studie CA0821138, in der Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (aus der Studie ZUMA-2) hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit auf Basis von ITC verglichen wurde.

Die für die Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie CA0821138 stellt die bestverfügbare Evidenz von Liso-Cel gegenüber der zVT dar und erlaubt zuverlässige Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel im Vergleich zur zVT. Es erfolgt eine Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel in den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit.

Insgesamt können im vorliegenden Dossier basierend auf der bestverfügbaren Evidenz, welche ebenfalls im Rahmen des Zulassungsverfahrens eingereicht wurde, valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel getroffen werden, die als Anhaltspunkt einzustufen sind.

**Schlussfolgerung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen**

Liso-Cel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors. Das vorliegende AWG umfasst Patient:innen mit MCL in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, inklusive Patient:innen mit Hochrisikomerkmale. Das MCL ist eine seltene Erkrankung, die zumeist einen aggressiven klinischen Verlauf nimmt. Im Falle eines Krankheitsrückfalls beträgt das mediane Überleben nur ein bis zwei Jahre. Mit jeder weiteren Therapielinie sinkt die Wahrscheinlichkeit eines tiefen und langanhaltenden Ansprechens, während das Mortalitätsrisiko steigt. Besonders kritisch ist die Prognose für Patient:innen, bei denen eine Therapie mit einem BTKi zu einem Progress bzw. Refraktärität geführt hat. Hier wird ein medianes OS von wenigen Monaten berichtet. Die abnehmende Ansprechrate sowie die verkürzte Dauer des Ansprechens gehen mit einer spürbaren Einschränkung der Lebensqualität einher, was sowohl physische als auch psychische Belastungen für die Patient:innen mit sich

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bringt. Zusätzlich nimmt die kumulative Toxizität durch Immunchemotherapien mit jeder weiteren Therapielinie zu, einschließlich des Risikos für Langzeitnebenwirkungen. Vor der Markteinführung neuer, zielgerichteter Therapien war die Prognose für Patient:innen mit MCL aufgrund des geringen OS schlecht. Chemoimmuntherapien und BTKi erzielten lediglich niedrige Ansprechraten von kurzer Dauer. In den letzten Jahren hat sich die Situation jedoch durch die Zulassung innovativer, zielgerichteter Therapien mit verbesserter Wirksamkeit grundlegend verändert: Das Therapieziel ist heute das Erreichen einer Langzeitremission und die Verlängerung des OS. Als therapeutischer Durchbruch und wesentlicher Treiber dieser klinisch relevanten Verbesserung der Prognose bei Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi gilt insbesondere die CAR-T-Zelltherapie. Die aktuell einzige zugelassene CAR-T-Zelltherapie Brexu-Cel stellt derzeit die einzige relevante Behandlungsoption beim r/r MCL in der 3L+ nach BTKi dar, die bei einmaliger Gabe eine hohe Wirksamkeit erzielt – jedoch mit einem herausfordernden Sicherheitsprofil einhergeht. Vor diesem Hintergrund besteht ein weiterhin hoher medizinischer Bedarf an innovativen, wirksamen und insbesondere gut verträglichen Therapieoptionen bei der komplexen Behandlung des r/r MCL in der 3L+ nach BTKi, die unter Erhalt der Lebensqualität eine langanhaltende Remission ermöglichen, therapiefreie Intervalle schaffen und das OS verlängern können.

Liso-Cel weist durch die Kombination aus einem sehr guten Wirksamkeits- und insbesondere einem für eine CAR-T-Zelltherapie im r/r MCL in der 3L+ günstigen Sicherheitsprofil einen deutlichen medizinischen Nutzen auf und kann somit den hohen therapeutischen Bedarf an innovativen, wirksamen und insbesondere gut verträglichen Therapieoptionen für Patient:innen im AWG decken. So wurden in der einarmigen Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 für Liso-Cel bei Patient:innen im vorliegenden AWG bei einmaliger Gabe hohe Ansprechraten, tiefe Remissionen und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des OS beobachtet. Es wurde eine hohe ORR (70,2 %) erreicht und ein Großteil der Patient:innen zeigte ein komplettes Ansprechen (CR) (61,5 %). Dies bestätigt sich ebenfalls in den durchgeführten Subgruppenanalysen u. a. bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale, wie beispielsweise einem hohen Ki67-Proliferationsmarker  $\geq 30$  %, einer TP53-Mutation oder einer Morphologie des Blastoids (siehe Anhang 4-G). Gleichzeitig weist Liso-Cel insgesamt das für diese CAR-T-Zelltherapie bisher bekannte und sehr gut handhabbare Sicherheitsprofil mit einer niedrigen Rate an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom, der Neurologischen Toxizität und Infektionen auf, die mehrheitlich von niedrigem Schweregrad und reversibel waren. Damit bestätigt sich das im Vergleich zu anderen CAR-T-Zelltherapien bekannte, gut handhabbare Sicherheitsprofil von Liso-Cel nun auch in der vierten zugelassenen Indikation.

Die überlegene Wirksamkeit von Liso-Cel im Vergleich zu neuartigen Substanzen, wie Pirtobrutinib, einem BTKi mit Zulassung im r/r MCL nach BTKi ab der zweiten Therapielinie, unterstreicht die Bedeutung der CAR-T-Zelltherapie für Patient:innen im vorliegenden AWG. Anhand des ITC aus der Studie CA0821138 konnten statistisch signifikante Vorteile von Liso-Cel gegenüber Pirtobrutinib im Gesamtansprechen (ORR = 70,2 % für Liso-Cel vs. 49,3 % für Pirtobrutinib) sowie im kompletten Ansprechen (CRR = 61,5 % für Liso-Cel vs.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

15,8 % für Pirtobrutinib) bei gleichzeitig verlängertem PFS (11,7 Monate für Liso-Cel vs. 5,6 Monate für Pirtobrutinib) gezeigt werden.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT lässt sich auf Basis der bestverfügbaren Evidenz in Form von ITC (Studie CA0821138) gegenüber der relevanten zVT Brexu-Cel ableiten. Die Ergebnisse der Studie CA0821138 zeigen für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel in der **Verträglichkeit statistisch signifikante Vorteile in allen erhobenen UESI**. Diese führen zu einem Zusatznutzen vom Ausmaß **erheblich, teilweise mit einem dramatischen Effekt**, für das Auftreten eines **schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms, einer schweren Neurologischen Toxizität, einer länger anhaltenden Zytopenie und einer länger anhaltenden Neutropenie**. Ein **beträchtlicher** Zusatznutzen ergibt sich für das Auftreten **einer länger anhaltenden Thrombozytopenie und schwerer Infektionen**, während jeweils ein **geringer** Zusatznutzen für das Auftreten der UESI **jeglicher Schweregrade (Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizität und Infektionen)** festgestellt wurde.

Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Evidenz in Form eines ITC ohne Brückenkomparator ist aufgrund der methodischen Limitationen per se mit Unsicherheiten behaftet. Dennoch zeigen sich in der Gesamtschau für Liso-Cel deutliche und konsistente Vorteile gegenüber Brexu-Cel in allen Endpunkten der Verträglichkeit, teilweise mit dramatischem Effekt. Diese bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen führt dazu, dass BMS für Liso-Cel einen Zusatznutzen als gegeben ansieht. BMS sieht daher für Liso-Cel gegenüber der zVT insgesamt einen **Anhaltspunkt** für einen **Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Das MCL gehört zu den B-Zell-Neoplasien und wird den reifen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL) zugeordnet. Es handelt sich um einen seltenen Subtyp der B-Zell-NHL, der etwa 5 bis 7 % der malignen Lymphome ausmacht. Die Erkrankung betrifft primär ältere Menschen; das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Etwa 75 % der Betroffenen sind Männer.

Obwohl das MCL histologisch als indolentes Lymphom klassifiziert ist, weist es einen heterogenen Verlauf auf. Bei 80 bis 90 % der Patient:innen wird ein aggressiver Verlauf beobachtet, während nur etwa 10 bis 20 % der Patient:innen einen tatsächlich indolenten Verlauf zeigen.

Das Überleben von Patient:innen mit MCL wird maßgeblich durch anfängliche Prognosefaktoren und Hochrisikomerkmale beeinflusst. Zu diesen zählen ein hoher Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)-Score, erhöhte Proliferationswerte (Ki67-Proliferationsmarker von  $\geq 30\%$ ), TP53-Mutationen, blastoide und klassische nodale Varianten, extranodaler Befall und Splenomegalie.

Neben biologischen Risikofaktoren beeinflussen auch therapieabhängige Parameter die Prognose der Patient:innen. Dazu gehört die progressionsfreie Zeit nach Therapiebeginn, die einen hohen prognostischen Stellenwert besitzt – unabhängig von Alter, Gesundheitszustand und Vortherapie. Eine frühe Progression innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease Within 24 Months, POD24) nach Erstlinientherapie geht mit einem deutlich schlechteren Ansprechen auf die Zweitlinientherapie, einem verkürzten PFS und einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Zudem erfordert jeder Progress und jede Refraktärität eine weitere Therapielinie, wobei Ansprechrate und -dauer mit jeder Therapielinie abnehmen und sich die Prognose verschlechtert. Insbesondere ein Progress unter sowie eine Refraktärität auf BTKi, die bei etwa einem Drittel der Patient:innen in der Zweitlinie beobachtet werden, gehen mit einer besonders schlechten Prognose mit einem berichteten OS von nur wenigen Monaten einher.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Vergangenheit war die Prognose für Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi aufgrund des geringen OS schlecht. Chemoimmuntherapien und BTKi zur Behandlung des r/r MCL in der 3L+ nach BTKi erzielten lediglich niedrige Ansprechraten von kurzer Dauer. In den letzten Jahren hat sich die Situation jedoch durch Zulassungen innovativer, zielgerichteter Therapien mit verbesserter Wirksamkeit grundlegend verändert: Das Therapieziel ist heute das Erreichen einer Langzeitremission und die Verlängerung des OS. Als therapeutischer Durchbruch und wesentlicher Treiber dieser klinisch relevanten Verbesserung der Prognose des r/r MCL in der 3L+ nach BTKi gilt insbesondere der Einsatz von CAR-T-Zelltherapien.

Die Zielpopulation von Liso-Cel umfasst erwachsene Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi. Das vorliegende AWG umfasst Patient:innen in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium inklusive Patient:innen mit Hochrisikomerkmale, die bereits mehrere Therapien, einschließlich eines BTKi, erhalten haben und die teilweise gegenüber den vorangegangenen Therapien refraktär sind.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Das MCL ist eine seltene, meist aggressiv verlaufende Erkrankung. Im Falle eines Rezidivs beträgt das mediane Überleben unter Chemoimmuntherapie lediglich ein bis zwei Jahre. Die Prognose für betroffene Patient:innen verschlechtert sich mit jeder zusätzlichen Therapielinie, während die kumulative Toxizität durch Chemoimmuntherapien zunimmt, einschließlich eines erhöhten Risikos für Langzeitnebenwirkungen. Im Verlauf der Erkrankung nehmen sowohl die Ansprechrate als auch die Dauer des Ansprechens mit jeder weiteren Therapielinie ab. Dies führt zu einer sinkenden Lebensqualität, was sowohl physische als auch psychische Belastungen für die Patient:innen mit sich bringt.

Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi weisen einen besonders aggressiven Krankheitsverlauf und eine schlechte Prognose auf. Zudem ist das Patientenkollektiv in diesem AWG sehr heterogen. Faktoren wie Allgemeinzustand, Alter und Zustand nach einer autologen Stammzelltransplantation (autoSZT) sowie Therapieresistenzen erhöhen die Komplexität der Behandlung.

Insgesamt zeigen die Chemoimmuntherapien und BTKi im vorliegenden AWG eine begrenzte Wirksamkeit auf, insbesondere auch bei Hochrisikopatient:innen (hoher MIPI-Score, erhöhte Proliferationswerte, TP53-Mutationen, blastoide und klassische nodale Varianten, extranodaler Befall und Splenomegalie). Mit zunehmenden Therapielinien nehmen die Ansprechraten und die Dauer des Ansprechens und letztendlich auch das OS ab, bei gleichzeitiger Zunahme der therapiebedingten Toxizität und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Einzig die CAR-T-Zelltherapie stellt für Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi eine relevante Therapieoption dar, die unter Erhalt der Lebensqualität eine langanhaltende Remission induzieren, eine therapiefreie Zeit ermöglichen und das Überleben verlängern kann. Allerdings

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

steht den Patient:innen aktuell mit Brexu-Cel nur eine CAR-T-Zelltherapie zur Verfügung, die ein herausforderndes Sicherheitsprofil aufweist. Daher besteht für Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi und insbesondere auch für Hochrisikopatient:innen ein hoher Bedarf für eine alternative CAR-T-Zelltherapie, die diesen therapeutischen Bedarf umfassend decken kann.

Liso-Cel ist eine gegen das Cluster of Differentiation (CD)19-Antigen gerichtete autologe CAR-T-Zelltherapie und konnte sich bereits als wirksame Therapie mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil zur Behandlung verwandter Malignomentitäten etablieren.

Dieser therapeutische Nutzen von Liso-Cel konnte auch für das MCL bestätigt werden. In der Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 konnte für Liso-Cel bei Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi eine hohe Gesamtansprechraten von 70,2 % mit tiefer Remission von komplettem Ansprechen bei 61,5 % der Patient:innen beobachtet werden. Dies führte zu einer anhaltenden Tumorkontrolle, wobei die mediane Dauer des Ansprechens bei 15,2 Monaten lag. Zudem zeigte ein hoher Anteil (44,8 %) der Patient:innen ein dauerhaftes komplettes Ansprechen nach initialem Ansprechen nach zwei Jahren Nachbeobachtungszeit. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts lag die mediane Überlebenszeit für Liso-Cel bei 19,6 Monaten und es waren nach vier Jahren Follow-up noch 44,2 % der Patient:innen am Leben. Die gute Wirksamkeit von Liso-Cel bestätigt sich ebenfalls in den durchgeführten Subgruppenanalysen, in denen konsistent hohe Ansprechraten, tiefe Remissionen und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des OS erreicht werden konnten, inklusive bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale, wie beispielsweise einem hohen Ki67-Proliferationsmarker  $\geq 30$  %, einer TP53-Mutation oder einer Morphologie des Blastoids.

Gleichzeitig zeigt sich mit Liso-Cel das für diese CAR-T-Zelltherapie erwartbare, bekannte und sehr gut handhabbare Sicherheitsprofil mit einer niedrigen Inzidenzrate an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI, die mehrheitlich niedriggradig und reversibel waren. So trat ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) bei 1,1 % und eine schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) bei 9,1 %, der Patient:innen auf. Es traten keine Grad 5 Zytokin-Freisetzungssyndrome oder Neurologische Toxizitäten auf. Eine schwere Infektion (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) trat bei 14,8 % der Patient:innen auf. Länger anhaltende Zytopenien traten unter Liso-Cel bei 85,2 % der Patient:innen auf. Die Patient-Reported Outcome (PRO) Endpunkte zu Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zeigen nach einer Behandlung mit Liso-Cel über den Studienverlauf und die Erhebungsskalen hinweg überwiegend Verbesserungen der Symptome bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zusätzlich zeigte Liso-Cel in einem Matching-adjustierten indirekten Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) eine vergleichbare und gute Wirksamkeit gegenüber Brexu-Cel – bei gleichzeitig überlegenem Sicherheitsprofil. Die Ergebnisse waren hinsichtlich OS, ORR, CRR, DOR und PFS vergleichbar. In Hinblick auf die Sicherheit zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Liso-Cel. Insbesondere zeigte Liso-Cel im Vergleich zu Brexu-Cel sehr niedrige Raten an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI wie dem Zytokin-

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Freisetzungssyndrom, der Neurologischen Toxizität sowie Infektionen, mit teilweise dramatischem Effekt.

Zusammenfassend konnten mit Liso-Cel bei erwachsenen Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi, inklusive Patient:innen mit Hochrisikomerkmale, bei einmaliger Gabe hohe Ansprechraten, tiefe Remissionen und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des OS erreicht werden. Gleichzeitig zeigte sich ein für eine CAR-T-Zelltherapie im MCL günstiges Sicherheitsprofil durch niedrige Inzidenzraten, insbesondere von schweren CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI.

Liso-Cel weist als nun auch für das AWG des r/r MCL 3L+ nach BTKi zugelassene Therapie durch die Kombination aus einem guten Wirksamkeits- und insbesondere einem für eine CAR-T-Zelltherapie im MCL günstigen Sicherheitsprofil einen deutlichen medizinischen Nutzen auf und kann somit den bestehenden Bedarf an einer neuen wirksamen und insbesondere gut verträglichen Therapieoption für Patient:innen im AWG decken. Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi weisen einen besonders aggressiven Krankheitsverlauf mit schlechter Prognose und limitierten Behandlungsoptionen auf. Liso-Cel bietet diesen Patient:innen die Möglichkeit, mit einer einmaligen Gabe, hohe Ansprechraten, tiefe Remissionen und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des OS zu erzielen und ein therapiefreies Intervall zu ermöglichen. Insbesondere verbessert Liso-Cel durch eine im Vergleich zur bisher zugelassenen alternativen CAR-T-Zelltherapie deutlich bessere Verträglichkeit bzw. ein gut handhabbares Sicherheitsprofil gleichzeitig die Lebensqualität der Patient:innen und deckt damit einen hohen therapeutischen Bedarf der Patient:innen im AWG. Auch für Patient:innen mit Hochrisikomerkmale, wie beispielsweise einem hohen Ki67-Proliferationsmarker  $\geq 30\%$ , einer TP53-Mutation oder einer Morphologie des Blastoids, und einer schlechten Prognose stellt Liso-Cel eine wichtige neue Behandlungsoption dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors	105 – 150

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Abkürzungen: BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma).

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
D	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors	Beträchtlich	105 – 150

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Abkürzungen: BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma).

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors	228.796,35 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma).		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz-bezeichnung			
D	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors	Brexucabtagen autoleucel (Brexu-Cel)	Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi	272.296,35 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.            Abkürzungen: 3L+: Drittlinietherapie oder später; Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); r/r: Rezidiert oder refraktär.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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  $100 \times 10^6$  CAR-positiv lebensfähige T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von 44 bis  $120 \times 10^6$  CAR-positiv 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/m<sup>2</sup>/Tag und Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup>/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 Cortikosteroiden 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 zwei Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden.
- Die Patient:innen sollten angewiesen werden, für mindestens zwei 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 zentralen Nervensystems (ZNS), vorangegangene Behandlung mit einer 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,

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Tumorlysesyndrom, Überempfindlichkeitsreaktionen, Übertragung eines Infektionserregers, vorherige Stammzelltransplantation bzw. GvHD 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.