

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

7. April 2026

Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V

Lisocabtagen Maraleucel
(Mantelzell-Lymphom, rezidiert / refraktär,
nach ≥ 2 Vortherapien, einschl. eines BTK-Inhibitors)

veröffentlicht am 16. März 2026
Vorgangsnummer 2025-12-15-D-1279
IQWiG Bericht Nr. 2201

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Lisocabtagen Maraleucel (Breyanzi®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Mortalität
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Remissionsrate / progressionsfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Lebensqualität
 - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
 - 4.4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Lisocabtagen Maraleucel (Liso-Cel, Breyanzi®) ist ein weiteres Verfahren zu diesem CAR-T Zellprodukt und ein weiteres Verfahren zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit MCL. Liso-Cel ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Pat. mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (r/r MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie, Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Sub-gruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Individualisierte Therapie - Bendamustin + Rituximab, - Lenalidomid ± Rituximab, - R-CHOP - VRCAP - R-BAC - R-FCM - Ibrutinib - Temsirolimus - Brexucabtagen autoleucel - Venetoclax - Hochdosistherapie mit allo SZ - Hochdosistherapie mit auto SZT	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Behandlung bei Pat. mit r/r MCL erfolgt individualisiert. Sie wird vor allem durch den bisherigen Krankheitsverlauf, die Vortherapien, das Ansprechen auf die Vortherapie und Komorbidität bestimmt. Dem wird die ZVT grundsätzlich gerecht. Allerdings sind dort Arzneimittel aufgenommen, die in dieser Indikation nicht zugelassen sind (Bortezomib, Venetoclax) und Arzneimittel, deren Einsatz nach BTKi-Vortherapie nicht empfohlen wird (Ibrutinib).
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist TRANSCEND-NHL-001, einer in den USA durchgeführten, einarmigen Phase-I-Studie zur Monotherapie mit Liso-Cel. 88 der 104 eingeschlossenen Pat. erhielten das Präparat.
- Liso-Cel führte in der ITT-Population zu einer Ansprechrate von 70,2% mit einer medianen Überlebenszeit von 19,6 Monaten. Die Überlebensrate nach 4 Jahren lag bei 44,2%.
- Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Grad ≥ 3 lag bei 53,4%. Im Vordergrund standen hämatologische Nebenwirkungen. Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten eines indirekten Vergleichs mit Brexucabtagen Autoleucel aus der Studie ZUMA-2 vor. Hier zeigen sich Vorteile zugunsten von Liso-Cel.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie erhält Liso-Cel den Grad 3 (1 (niedrig) bis 5 - hoch)).

- Der Bericht des IQWiG fokussiert auf das Fehlen des direkten Vergleichs mit der ZVT. Der starke und nachhaltige Effekt von Liso-Cel auf die Überlebenszeit wird nicht erfasst.

CART-Zelltherapien erweitern das Spektrum der Therapieoptionen beim r/r MCL. Aufgrund des nachhaltigen Effektes auf das progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit gehören sie zum Standard bei Pat., die für diese Therapie geeignet sind. Gegenüber Brexucabtagen Autoleucel hat Liso-Cel den Vorteil einer besseren Verträglichkeit, insbesondere im Hinblick auf die Neurotoxizität.

2. Einleitung

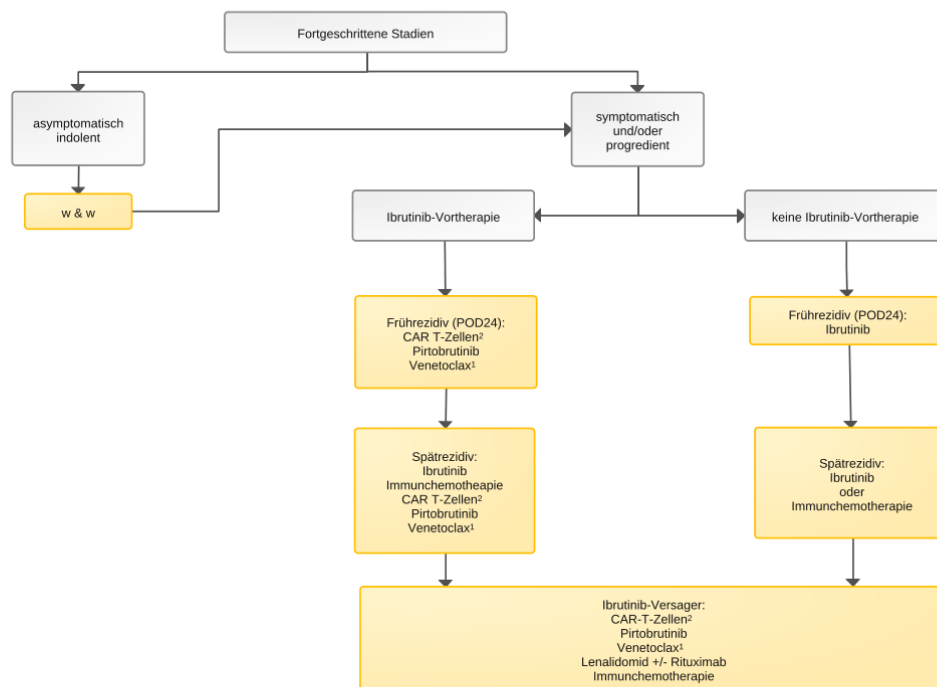
Das Mantelzell - Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt klinisch einen heterogenen, bei einem Teil der Pat. aggressiven Verlauf [1, 2]. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1.

Die große Mehrzahl der Pat. wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) [23] bzw. etablierter biologischer Faktoren (blastische Variante, Ki-67, p53-Alteration (Mutationen in PCR oder NGS, Überexpression in der Immunhistochemie) abgeschätzt werden.

3. Stand des Wissens

Die Erstlinientherapie hat sich im letzten Jahr geändert [1, 2]. Die Mehrzahl der Pat. erhält Ibrutinib in der Erstlinientherapie. Für Pat. mit r/r MCL nach einer systemischen Therapie stehen multiple Optionen einschl. des CAR-T Zellproduktes Brexucabtagen Autoleucel zur Verfügung, siehe Abbildung [1]:

Therapiealgorithmus Rezidiv, Progress oder Refraktärität



Legende:

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

¹off label,

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

Liso-Cel ist ein gegen CD19 gerichtetes CAR-T Zellprodukt. Daten zu Liso-Cel beim MCL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Liso-Cel beim rezidierten / refraktären Mantelzell-Lymphom ≥ 2 systemischen Vortherapien einschl. BTKi

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
TRANSCEND NHL-001	MCL ⁵ , nach ≥ 2 systemischen Vortherapien einschl. BTK Inhibitor, ITT – Population	-	Liso-Cel	104	70,2 ⁷	9,6	19,6
Wang et al., 2024 [4]	mit Liso-Cel behandelt	-	Liso-Cel	88	83,1	15,3	18,2

¹ N – Anzahl Pat.; ² ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ MCL – Mantelzell-Lymphom; ⁶ Ergebnis für neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Liso-Cel

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine für alle Pat. gültige Standardtherapie. Das zeigen die Rückmeldungen aus der Versorgung und Daten aus Registern. Die Therapie erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, Remissionsdauer und Krankheitsdynamik, von Komorbidität und möglichen Nebenwirkungen. Dem wird die ZVT formal gerecht. Allerdings ist einschränkend festzuhalten ist, dass für die Mehrzahl der angeführten Chemoimmuntherapien (R-CHOP, R-FCM, VRCAP, Tamsirolimus) und auch die auto-SZT keine ausreichende Evidenzbasis für die Anwendung beim BTKi-exponierten r/r MCL existiert.

4. 2. Studien

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die nicht-randomisierte, einarmige Phase-I-Studie TRANSCEND NHL-001 mit der Kohorte der MCL-Pat. Aufgenommen wurden Pat. mit rezidiertem und Pat. mit refraktärem MCL, die mindestens zwei Vorbehandlungen erhalten hatten, darunter ein Alkylans, einen BTKi und Rituximab (oder einem anderen Anti CD20-Wirkstoff). Die Studie begann im Januar 2016 und endete im Mai 2024.

Darüber hinaus werden im Dossier Daten aus der Studie CA0821138 vorgelegt, einer nicht-interventionellen, retrospektiven, indirekten Studie zum Vergleich von Ergebnissen der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit Liso-Cel versus ZUMA-2 mit Brexucabtagen Autoleucel.

Das mediane Alter der in TRANSCEND NHL-001 eingeschlossenen Pat. lag bei 68 Jahren. Die mediane Anzahl an Vortherapien betrug 3. 104 Pat. wurden in die Studie aufgenommen, 88 erhielten Liso-Cel. Die Studie wurde in den USA durchgeführt.

Der letzte Datenschnitt erfolgte am 16. Mai 2024.

Die Daten wurden in Peer Review Journals publiziert [4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

In TRANSCEND NHL-001 lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 19,6 Monaten. Eine detaillierte Aufstellung der Folgetherapien scheint im Dossier zu fehlen. Die Überlebensrate nach 48 Monaten lag bei 44,2%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate / progressionsfreies Überleben

Die Ansprechrate (ORR) war primärer Endpunkt von TRANSCEND NHL-001. Diese lag bei 70,2% in der ITT-Population, die Rate kompletter Remissionen bei 61,5%. Das progressionsfreie Überleben der Intent-to-treat-Population betrug nach 2 Jahren 36% (95%CI 26%;45%) ohne gesichertes Plateau. Im Dossier sind auch die Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Ansprechen ausgewertet. Hier zeigt sich ein sehr deutlicher Effekt des Ansprechens auf die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Liso-Cel.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS erhoben. Im Vergleich zum Ausgangsbefund (Baseline) zeigte sich im EORTC QLQ-C30 unter der Behandlung mit Liso-Cel in der Mehrzahl der Symptomskalen eine anhaltende Verbesserung gegenüber Baseline.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Verträglichkeit wurde in TRANSCEND-NHL-001 sowohl bei der Leukapherese, der Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie, der Infusion von Liso-Cel als auch ab Tag 91 nach der Infusion erhoben. Nebenwirkungen traten bei 100% der mit Liso-Cel behandelten Pat. auf, bei 53,4% im CTCAE Grad ≥ 3 . Häufigste Nebenwirkungen waren hämatologisch, d. h. Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Ein Cytokine-Release-Syndrom (CRS) trat bei 61% der behandelten Pat. auf, bei 1% im Grad 3/4. Therapieabbrüche sind nach der Liso-Cel-Infusion nicht möglich.

Fokussiert man auf die im Rahmen einer CAR-T-Zell-Therapie spezifischen und sehr relevanten Nebenwirkungen CRS und ICACNS mit einem Schweregrad von 3 oder höher so sind die Raten 1% und 9%, bewertet als neurologische Events in der Originalpublikation. Dies unterscheidet Liso-Cel - mit der Einschränkung unterschiedlicher Studienzeiträume - von bisher für diese Indikation zugelassenen CAR-T-Zell-Therapien.

4. 4 Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG beschränkt sich im wesentlichen auf die Feststellung, dass für die vergleichende Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. Diese wurden jetzt durch eine Skala für hämatologische Neoplasien erweitert. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der European Hematology Association (EHA) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Liso-Cel anhand der

001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. J Clin Oncol 42:1146-1157, 2024.
DOI: [10.1200/JCO.23.02214](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02214)

5. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#)
6. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2020;382(14):1331-1342. DOI:[10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347)
7. [CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen — Onkopedia](#)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Christian Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung, Ulm), Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg), Prof. Dr. Martin Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München) und Prof. Dr. Georg Heß (Johannes Gutenberg Universität, III. Medizinische Klinik, Mainz), erarbeitet.