

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

5. August 2025

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

**Lisocabtagen Maraleucel
(follikuläres Lymphom, rezidiert / refraktär nach mindestens 2 Vortherapien)**

veröffentlicht am 15. Juli 2025

Vorgangsnummer 2025-04-15-D-1196

IQWiG Bericht Nr. 2043

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. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung ist das zweite Verfahren zu Lisocabtagen Maraleucel (Liso-Cel, Breyanzi®) und wird bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit follikulärem Lymphom (FL) durchgeführt. Liso-Cel ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Pat. mit rezidivierendem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> - Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab- Erhaltungstherapie - Lenalidomid + Rituximab - Rituximab Monotherapie - Mosunetuzumab - Tisagenlecleucel - Zanubrutinib + Obinutuzumab 	Nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapie entspricht konzeptionell der Versorgung. Im Detail fehlen die zwischenzeitlich zugelassenen Optionen Epcoritamab, Odronextamab, sowie Axicabtagen Ciloleucel nach Vorbehandlung mit mindestens 3 Vortherapien. Die Rituximab Monotherapie wird bei Pat. in gutem Allgemeinzustand in dieser Therapiesituation nicht empfohlen.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist TRANSCEND FL, eine Phase II-Studie zur Wirksamkeit von Liso-Cel. Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Auswertung von 107, mit Liso-Cel behandelten Pat. .
- Liso-Cel führte zu einer Ansprechrate von 93,0% und einer Rate kompletter Remission von 90,4%. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 33,45 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nicht erreicht.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 80,4%, die Rate immunvermittelter Nebenwirkungen (CRS, ICANS) im Grad 3/4 war niedrig.

Liso-Cel ist eine weitere, hochwirksame Option bei Pat. mit r/r FL nach mindestens 2 Vortherapien. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens eines Vergleichs mit bisher eingesetzten Arzneimitteln nicht möglich.

2. Einleitung

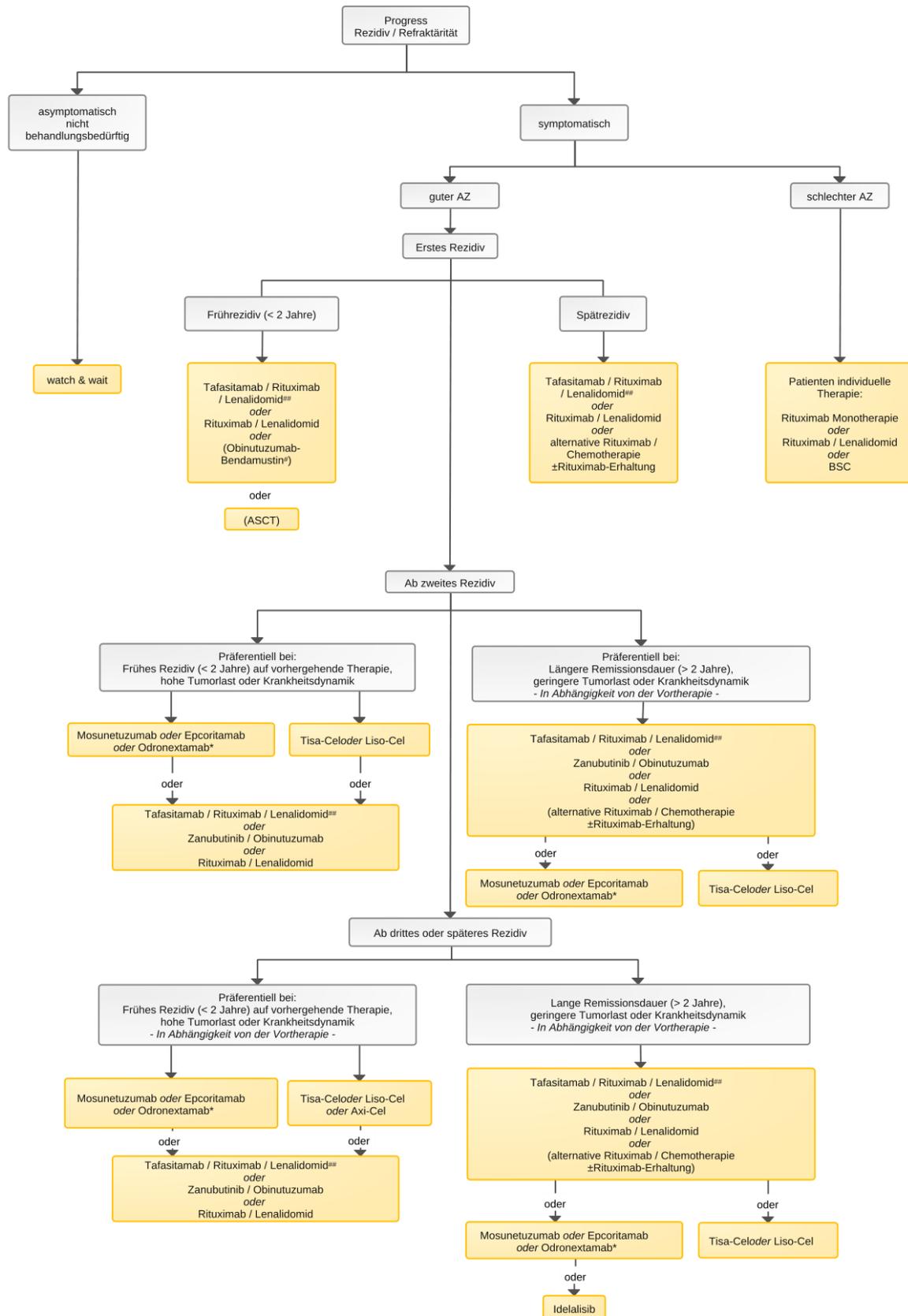
Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden 3 Unterformen differenziert. Das follikuläre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Erkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Follikuläre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 1% pro Jahr.

3. Stand des Wissens

Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie und nach der Dauer der vorherigen Remission [2-4]. Aktuelle Therapieempfehlungen sind graphisch in Abbildung 1 dargestellt.

Rezidivtherapie des Follikulären Lymphoms



Legende:

* derzeit nur in Deutschland verfügbar

bei Rituximab Refraktärität, nur bei chemotherapiefreier Erstlinientherapie

keine Zulassung bislang

Optionen können nach dem Wirkmechanismus geordnet werden:

- Lenalidomid in Kombination mit
 - o Tafasitamab plus Rituximab (Off Label)
 - o Rituximab
- BTK-Inhibitoren
 - o Zanubrutinib plus Obinutuzumab
- Bispezifische T Cell Engager - Antikörper (BiTE) (alphabetische Reihenfolge)
 - o Epcoritamab
 - o Mosunetuzumab
 - o Odronextamab
- CAR-T Zellen (alphabetische Reihenfolge)
 - o Axicabtagen Ciloleucel (ab dem 3. Rezidiv)
 - o Lisocabtagen Maraleucel (dieses Verfahren)
 - o Tisagenlecleucel
- Chemotherapie in Kombination mit Anti-CD20 Antikörper

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

Tabelle 2: Liso-Cel beim rezidierten / refraktären folliculären Lymphom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	CRR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵
TRANSCEND FL [5]	FL ⁵ , ≥2 Vortherapien	-	Liso-Cel	107	93,0 ⁷	90,4	33,45	85,8

¹ N – Anzahl Patienten; ² ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; ³ CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Rate in % nach 36 Monaten; ⁶ FL – folliculäres Lymphom; ⁷ **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 und der inzwischen zahlreichen, in den letzten Jahren parallel zugelassenen Arzneimittel, keine für alle Pat. gültige Standardtherapie. In der vom G-BA festgelegten ZVT fehlen vor allem

- weitere bispezifische Antikörper
- weitere CAR-T Zellen.

Die in der ZVT aufgeführte Rituximab Monotherapie gehört aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit des regelhaften Einsatzes in der Vortherapie nicht zum Standard. Sie wird in diesem Krankheitsstadium nur bei Pat. im schlechten AZ oder bei anderen Kontraindikationen gegen eine intensivere Therapie empfohlen. Zudem wird insbesondere bei vorheriger Gabe von Rituximab/Bendamustin eine erneute Gabe von Bendamustin im Rezidiv nicht empfohlen.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, nicht-randomisierte Multi-Kohorten Phase-II-Studie TRANSCEND. Eingeschlossen wurden Pat. mit rezidiviertem / refraktärem, follikulärem Lymphom, nach zwei oder mehr Therapien. Die ITT Population umfasste 114 Pat., mit Liso-Cel wurden 107 Pat. behandelt. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Das mediane Alter der eingeschlossenen Pat. lag bei 62 Jahren. Etwa die Hälfte der Pat. hatte einen Progress innerhalb von 24 Monaten nach Initiierung der Erstlinientherapie. Alle Pat. waren im ECOG Status 0/1. Die mediane Anzahl an Vortherapien betrug 3.

Der letzte Datenschnitt erfolgte am 10. Januar 2024.

Die Daten wurden in einem Peer Review Journal publiziert [5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben

In TRANSCEND FL war der Median der Gesamtüberlebenszeit zum Analyse-Zeitpunkt nicht erreicht. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten lag bei 85,8%.

4. 3. 2. Morbidität

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

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von TRANSCEND FL. Die Gesamtansprechrate im Arm A der Dosis-Optimierungskohorte lag bei 93,0%, die Rate kompletter Remissionen bei 90,4%.

Der Median des progressionsfreien Überlebens lag bei 33,4 Monaten. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten lag bei 48,9%.

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

Für die Bewertung von Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die validierten Instrumente EORTC QLQ-C30, FACT-LymS und EQ-5D-VAS eingesetzt. In den intraindividuellen Verläufen zeigte sich bei Nebenwirkungs-assoziierten Parametern ein Abfall an Tag 15, insgesamt im weiteren Verlauf ein anhaltende Stabilisierung oder Verbesserung.

4. 3. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad ≥ 3 lag in der Kohorte der Nutzenbewertung bei 80,4%. Die publizierten Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

	2L+ FL (n = 130)	
TEAE, n (%)	Any grade	Grade ≥ 3
Neutropenia	85 (65)	76 (58)

	2L+ FL (n = 130)	
TEAE, n (%)	Any grade	Grade ≥3
CRS	75 (58)	1 (1)
Anemia	49 (38)	13 (10)
Headache	38 (29)	0
Thrombocytopenia	33 (25)	13 (10)
Constipation	26 (20)	0
Pyrexia	23 (18)	0
Diarrhea	22 (17)	0
Lymphopenia	20 (15)	17 (13)
Fatigue	19 (15)	0
Tremor	18 (14)	0
Leukopenia	18 (14)	15 (12)
Asthenia	16 (12)	0

4. 4 Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz und fokussiert auf das Fehlen von Vergleichen mit der ZVT. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Kombinationstherapie

Liso-Cel wird entsprechend der Zulassung regelhaft als Monotherapie eingesetzt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Pat. mit folliculärem Lymphom haben eine Lebenserwartung, die nahe an der Normalbevölkerung liegt. Das trifft allerdings nicht auf Pat. mit frühen und wiederholten Rezidiven zu. Für diese Pat. bestand in den letzten Jahrzehnten ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf.

Erfreulicherweise gab es in den letzten Jahren zahlreiche Neuzulassungen. Dazu gehören die Substanzklasse der bispezifischen Antikörper und die CAR-T-Zellen. Wie auch Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel führt Liso-Cel zu hohen Ansprechraten und nachhaltigem Ansprechen. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Wirksamkeit

Liso-Cel hat eine hohe Wirksamkeit. Die Rate kompletter Remissionen liegt über 90%, das progressionsfreie Überleben liegt bei etwa 30 Monaten.

Toxizität

Das charakteristische Nebenwirkungsprofil von CAR-T Zellen umfasst das Auftreten immunvermittelter Komplikationen wie CRS und ICANS. Die Rate von Komplikationen im Grad 3/4 ist relativ niedrig.

Vergleich mit anderen Therapieformen

Liso-Cel wurde nicht in einer randomisierten Studie getestet. Indirekte Vergleiche sind aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes und auch aufgrund der rasch wachsenden Erfahrung im Umgang mit Nebenwirkungen nur eingeschränkt aussagekräftig. Insgesamt ist der Stellenwert der CART-Zelltherapie im Behandlungsalgorithmus des FL in dritter oder späteren Linie gegenüber alternativen Immun-, Chemoimmun- oder Signalwegsinhibitortherapien nicht eindeutig definiert. In jedem Fall wird er beeinflusst von Vortherapien, Patientenpräferenz und Eignung für eine CAR-T Zelltherapie. Im studienübergreifenden Vergleich mit dem in der gleichen Indikation zugelassenen alternativen Tisagenlecleucel scheint Liso-Cel eine bessere Wirksamkeit bei etwa gleicher Verträglichkeit aufzuweisen, da die Rate an Komplettremissionen für Tisacel in der Zulassungsstudie ELARA bei etwa vergleichbarer Patientenspopulation nur 68% betrug mit entsprechend ungünstigerem 1-Jahres PFS von 67%. (gegenüber 82% in TRANSCEND FL). Auch der pharmazeutische Unternehmer legt Daten aus indirekten Vergleichen zum Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Cicleucel vor. Sie entsprechen ähnlichen, zwischenzeitlich publizierten Daten [6, 7], sind aber kein Ersatz für randomisierte Studien.

Liso-Cel ist eine weitere, hochwirksame Option bei Pat. mit r/r FL nach mindestens 2 Vortherapien. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens eines Vergleichs mit zugelassenen und in der Versorgung eingesetzten Arzneimitteln nicht möglich.

7. Literatur

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, Juli 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 32:298-308.,2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.008](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008)
5. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML et al.: Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med* 30:2199-2207, 2024. DOI: [10.1038/s41591-024-02986-9](https://doi.org/10.1038/s41591-024-02986-9)
6. Nastoupil LJ, Bonner A, Wang P et al.: Matching-adjusted indirect comparison of efficacy and safety of lisocabtagene maraleucel and mosunetuzumab for the treatment of third-line or later relapsed or

refractory follicular lymphoma. *Exp Hematol Oncol* 14:30, 2025. DOI: [10.1186/s40164-025-00610-1](https://doi.org/10.1186/s40164-025-00610-1)

7. Morabito F, Martino EA, Nizoli ME et al.: Comparative Analysis of Bispecific Antibodies and CAR T-Cell Therapy in Follicular Lymphoma. *Eur J Haematol* 114:4-16, 2025. DOI: [10.1111/ejh.14335](https://doi.org/10.1111/ejh.14335)

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. Christian W. Scholz (Vivantes Klinikum Am Urban Hämatologie und Onkologie, Berlin) erarbeitet.