

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lisocabtagen maraleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines BTK-Inhibitors	individualisierte Therapie^{b, c, d, e}, unter Auswahl von ▪ Bendamustin + Rituximab^{f, g}, ▪ Lenalidomid ± Rituximab^f, ▪ R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)^{f, g}, ▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)^f, ▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)^f, ▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)^{f, g}, ▪ Ibrutinib^h, ▪ Temsirolimus, ▪ Brexucabtagen autoleucelⁱ, ▪ Venetoclax, ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung von der Vortherapie, von Ansprechen und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und Allgemeinzustand getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. d. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Wirkstoffe R-FCM, R-CHOP und Rituximab in Kombination mit Bendamustin im Off-Label-Use gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig. e. Gemäß G-BA werden in den vorliegenden Leitlinien und der weiterführenden Literatur Lenalidomid + Rituximab, VRCAP, R-BAC und Venetoclax als weitere individualisierte Behandlungsoptionen empfohlen, welche zulassungsüberschreitend eingesetzt werden. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse stellt der G-BA in der Gesamtschau fest, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebietes im Rahmen einer individualisierten Therapie den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. f. Im Anschluss kann ggf. einer Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden. g. Gemäß G-BA ist eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM stellt zudem eine intensive Therapie dar, welche unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht kommt. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar. h. Ibrutinib kommt gemäß G-BA ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt. i. Brexucabtagen autoleucel kommt gemäß G-BA nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt Brexucabtagen autoleucel als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie. Die

Abweichung des pU bleibt ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da er weder gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie noch gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie geeignete Daten vorlegt.

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

Ergebnisse

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

Für die Nutzenbewertung zieht der pU die zulassungsbegründende 1-armige Studie TRANSCEND-NHL-001 und die nicht interventionelle Studie CA0821138 heran. In der Studie CA0821138 wurden Daten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit Daten aus jeweils einer 1-armigen Studie zu Brexucabtagen autoleucel (Studie ZUMA-2) bzw. Pirtobrutinib (Studie BRUIN) verglichen. Der pU zieht für die Nutzenbewertung aus der Studie CA0821138 nur den Vergleich mit Brexucabtagen autoleucel heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie TRANSCEND-NHL-001

Die Studie TRANSCEND-NHL-001 ist eine 1-armige, multizentrische Phase-I-Studie zur Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidierten oder refraktären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen eingeschlossen und in 2 Patientenpopulationen untersucht: Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Subtypen des großzelligen B-Zell-Lymphoms sowie Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom mit mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, bestehend aus einem Alkylans, einem BTK-Inhibitor sowie Rituximab oder einem anderen Anti-Cluster-of-Differentiation(CD20)-Wirkstoff (vom pU als Mantelzell-Lymphom-Kohorte bezeichnet).

Entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebiets betrachtet der pU ausschließlich die Mantelzell-Lymphom-Kohorte. Für den Einschluss in die Studie musste eine

Positronenemissionstomografie-positive Erkrankung gemäß Lugano-Klassifikation vorliegen und die Patientinnen und Patienten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Performance Status ≤ 1 aufweisen.

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

Die primären Endpunkte der Studie waren Endpunkte zu Nebenwirkungen, dosislimitierende Toxizität sowie die Gesamtansprechrate. Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Studie CA0821138

Bei der Studie CA0821138 handelt es sich um Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien, bestehend aus patientenindividuellen Daten aus der 1-armigen Studie TRANSCEND-NHL-001 zu Lisocabtagen maraleucel (Interventionsseite) jeweils im Vergleich mit aggregierten Daten aus den ebenfalls 1-armigen Studien ZUMA-2 zu Brexucabtagen autoleucel und BRUIN zu Pirtobrutinib (Vergleichsseite) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines BTK-Inhibitors.

Für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit Brexucabtagen autoleucel der Studie ZUMA-2 legt der pU in Modul 4 D sowohl einen Vergleich ohne Confounderadjustierung („naiver“ Vergleich) als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen ohne Brückenkomparator als Haupt- und Sensitivitätsanalyse für die Endpunkte zum Gesamtüberleben, Ansprechen, progressionsfreien Überleben und einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen (UEs) vor. Ergebnisse zu Gesamtraten der Nebenwirkungen liegen nicht vor.

Studien TRANSCEND-NHL-001 und CA0821138 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

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

Dies ist für die Studie TRANSCEND-NHL-001 darin begründet, dass es sich um eine 1-armige Studie handelt und somit kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist.

Auch die vom pU vorgelegte Studie CA0821138 ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel nicht geeignet. Dies ist maßgeblich dadurch begründet, dass der Studienpool des pU auf Vergleichsseite sowohl für die von ihm festgelegte Vergleichstherapie

als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA aufgrund einer unzureichenden Informationsbeschaffung potenziell unvollständig ist. Unbenommen davon sind MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines BTK-Inhibitors	individualisierte Therapie ^{b, c, d, e} , unter Auswahl von ▪ Bendamustin + Rituximab^{f, g}, ▪ Lenalidomid ± Rituximab^f, ▪ R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)^{f, g}, ▪ VRCAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison)^f, ▪ R-BAC (Rituximab + Bendamustin + Cytarabin)^f, ▪ R-FCM (Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron + Rituximab)^{f, g}, ▪ Ibrutinib^h, ▪ Temsirolimus, ▪ Brexucabtagen autoleucelⁱ, ▪ Venetoclax, ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation und ▪ Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung von der Vortherapie, von Ansprechen und der Dauer der Remission der vorherigen Therapien und Allgemeinzustand getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. d. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Wirkstoffe R-FCM, R-CHOP und Rituximab in Kombination mit Bendamustin im Off-Label-Use gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig. e. Gemäß G-BA werden in den vorliegenden Leitlinien und der weiterführenden Literatur Lenalidomid + Rituximab, VRCAP, R-BAC und Venetoclax als weitere individualisierte Behandlungsoptionen empfohlen, welche zulassungsüberschreitend eingesetzt werden. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse stellt der G-BA in der Gesamtschau fest, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebietes im Rahmen einer individualisierten Therapie den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist; § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. f. Im Anschluss kann ggf. einer Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden. g. Gemäß G-BA ist eine erneute Immunchemotherapie in Form von R-FCM, R-CHOP oder Bendamustin + Rituximab gemäß vorliegender Evidenz nur für Erwachsene mit einem späten Rezidiv auf die Vortherapie angezeigt. R-FCM stellt zudem eine intensive Therapie dar, welche unter anderem aufgrund der Myelotoxizität nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand als Therapieoption in Betracht kommt. Bendamustin + Rituximab stellt eine Behandlungsoption für Erwachsene mit reduziertem Allgemeinzustand dar. h. Ibrutinib kommt gemäß G-BA ausschließlich für diejenigen Patientinnen und Patienten als Therapieoption in Betracht, bei denen ein Rezidiv nach einem längeren therapiefreien Intervall nach der Ibrutinib-Vortherapie auftritt. i. Brexucabtagen autoleucel kommt gemäß G-BA nur für Patientinnen und Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand in Betracht. BTK: Bruton-Tyrosinkinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.