



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Loncastuximab tesirin

Vom 2. November 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	38
4.	Verfahrensablauf	38
5.	Beschluss	40
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	55
B.	Bewertungsverfahren.....	65
1.	Bewertungsgrundlagen	65
2.	Bewertungsentscheidung	65
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
2.2	Nutzenbewertung	65
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	66
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	67
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	73
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	74
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	74
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	76
5.1	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH	76
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	105
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	116

5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	123
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	131
5.6	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	144
5.7	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	149
5.8	Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance.....	162
D.	Anlagen	176
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	176
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	188

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Loncastuximab tesirin am 15. Mai 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. Mai 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Loncastuximab tesirin (Zynlonta) gemäß Fachinformation

Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.11.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen-Ciloleucel,
- einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) *oder*
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)gefolgt von einer Hochdosistherapie mit **autolog** Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,
- einer Induktionstherapie mit

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) *oder*
- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit **allogener** Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
- Tafasitamab + Lenalidomid,
- Monotherapie Pixantron,
- Bestrahlung

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse

im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Loncastuximab tesirin folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Eporitamab, Glofitamab, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Pixantron, Polatuzumab Vedotin, Prednisolon, Prednison, Tafasitamab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Rituximab, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel.

Die aufgeführten Arzneimittel weisen dabei zum Teil eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphome“ auf. Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden oder decken das vorliegende Anwendungsgebiet nicht vollständig ab.

zu 2. Grundsätzlich kommt im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären DLBCL und HGBL eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Darüber hinaus kann eine Strahlentherapie beispielsweise zur Behandlung von lokalisierten Restmanifestationen des Lymphoms nach Abschluss einer Chemotherapie durchgeführt werden.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)
- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 3. November 2022)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 7. Dezember 2022: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen):

- § 4 Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (Ausnahmen: a) Patientinnen und Patienten, die ein sehr hohes

Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen; b) Patientinnen und Patienten, bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.)

- Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass das HGBL erst mit der WHO-Klassifikation² von Juni 2022 als definitive Entität gelistet wurde und seitdem im Rahmen der Zulassung seitens der EMA explizit benannt wird. Vor dieser Aktualisierung wurden HGBL unter den DLBCL subsummiert. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, Therapieoptionen, die vor der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Juni 2022 zugelassen wurden, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl für das DLBCL als auch das HGBL in Betracht zu ziehen.

Insgesamt ist die Evidenz zu den Therapieoptionen für die vorliegende fortgeschrittene Behandlungssituation des rezidivierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach mindestens zwei Therapielinien limitiert. Aus den Therapieempfehlungen geht grundsätzlich hervor, dass sich die Therapie des HGBL an der Behandlung des DLBCL orientiert, sodass diesbezüglich keine Differenzierung der Patientengruppen für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt.

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Gemäß S3-Leitlinie liegen diesbezüglich distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften erfolgt eine entsprechende Differenzierung zwischen Therapieoptionen in kurativer und nicht-kurativer Intention. Diesbezüglich ging zudem aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass in der

² Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>

klinischen Praxis im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen in Abhängigkeit der Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation zu differenzieren.

Patientengruppe a)

Laut S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel verfügbar. Für Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 3. November 2022) und Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020) wurde jeweils im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung jeweils nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel war bis zum 1. September 2023 befristet; derzeit läuft das Nutzenbewertungsverfahren nach Fristablauf.

Zudem wurde am 4. April 2022 die CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Vortherapien zugelassen. Für Lisocabtagen maraleucel wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 6. April 2023 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

In Deutschland wurde Lisocabtagen maraleucel 5 Monate nach der Zulassung zum 1. September 2022 erstmalig in den Verkehr gebracht. Somit steht diese CAR-T-Zelltherapie seit einer noch recht kurzen Zeit in der Versorgung zur Verfügung. Vor diesem Hintergrund, dass es sich bei Lisocabtagen maraleucel um eine noch recht neue Therapieoption handelt, wird diese CAR-T-Zelltherapie für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Laut den vorliegenden Leitlinien sowie den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellt eine Salvage-Chemoimmuntherapie unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) insbesondere nach bereits erfolgter CAR-T-Zelltherapie oder für Patientinnen und Patienten, die für eine solche nicht geeignet sind, den Therapiestandard dar. Gemäß den Leitlinien^{3,4} wird standardmäßig eine Platin-basierte Chemoimmuntherapie für die Induktionstherapie eingesetzt, wobei als konkrete Therapieregime insbesondere die Platin-haltigen Kombinationen GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen werden. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinien wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher

³ Onkologie L, (DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 12.12.2022]. (NICE Guideline; Band NG52).

Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden^{5,6}. Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.⁷ Rituximab ist in der vorliegenden Indikation nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.

Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar⁸. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.

Zusammenfassend soll demnach, sofern eine CAR-T-Zelltherapie bereits erfolgt ist oder aus medizinischen Gründen nicht infrage kommt, eine Salvage-Chemoimmuntherapie aus R-GDP, R-DHAP oder R-ICE unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation erfolgen. In diesen Fällen ist für diese relevante Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, für diese Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz dieser Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.

Insgesamt wird daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-

⁵ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

⁶ Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>

⁷ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

⁸ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

Patientengruppe b)

Für Patientinnen und Patienten, welche aufgrund ihres Krankheitsverlaufs oder Allgemeinzustandes für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, stellen laut Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie neuere Substanzen Therapieoptionen dar.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Der Wirkstoff Pixantron besitzt eine explizite Zulassung für die Behandlungssituation des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Mit Beschluss des G-BA vom 16. Mai 2013 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Pixantron wird in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoption für die Behandlung mehrfach rezidivierter, aggressiver B-Zell-Lymphome genannt.

Weiter sind in der vorliegenden Indikation die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) sowie EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) zugelassen. Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ging hervor, dass die genannten Kombinationschemotherapien keinen relevanten Stellenwert in der vorliegenden Therapiesituation aufweisen - insbesondere da die genannten Kombinationstherapien bzw. die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits zuvor innerhalb der Therapiesequenz eingesetzt worden sind. Die genannten Kombinationstherapien werden nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Aufgrund der vornehmlich palliativen Therapiesituation kann bei Patientinnen und Patienten nach mehr als zwei systemischen Vortherapien auch die Durchführung einer palliativ intendierten Bestrahlung eine Behandlungsoption darstellen. Vor dem Hintergrund, dass laut Ausführungen der klinischen Experten die Behandlung mit einer alleinigen Best-Supportive-Care nur für sehr wenige Patientinnen und Patienten – vornehmlich Patientinnen und Patienten mit sehr hohem Alter - im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommt, wird eine alleinige Best-Supportive-Care nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei den Wirkstoffen Glofitamab und Epcoritamab handelt es sich um Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Diese Wirkstoffe wurden erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 07.07.2023 sowie am 22.09.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Glofitamab und Epcoritamab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Vor diesem Hintergrund wird für die Patientengruppe b) eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Pola-BR, Tafasitamab + Lenalidomid, Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Loncastuximab tesirin:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen-Ciloleucel,
- einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit **autolog** Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
und
- einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit **allogener** Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Loncastuximab tesirin

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
- Tafasitamab + Lenalidomid,
- Monotherapie Pixantron,
- Bestrahlung,
- und Best-Supportive-Care

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin unter den Auswirkungen Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.

Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.

Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.

In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Loncastuximab tesirin eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Zudem ging aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen; diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor.

Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin bleibt hiervon unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Loncastuximab tesirin wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation **nicht** infrage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

und

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation **nicht** infrage kommen

Für die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien legte der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Phase II-Studie LOTIS-2 vor.

Studie LOTIS-2

In der einarmigen Phase II-Studie LOTIS-2 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Loncastuximab tesirin bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem nicht anderweitig spezifiziertem (NOS) DLBCL, HGBL mit MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) untersucht. Die Patientinnen und Patienten mussten bereits mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie erhalten haben.

Insgesamt wurden 145 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, darunter 127 (87,6 %) mit DLBCL, 11 (7,6 %) mit HGBL und 7 (4,8 %) mit PMBCL.

Die Studie wurde von August 2018 bis September 2022 in insgesamt 28 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.

Für die Studie LOTIS-2 erfolgten 5 Datenschnitte. Für die einzelnen Endpunkte wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 06.04.2020 und des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 vorgelegt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden zudem die Ergebnisse des 5. Datenschnitts vom 15.09.2022 (finale Analyse zum Gesamtüberleben) vorgelegt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie LOTIS-2 vor.

Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie LOTIS-2 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Loncastuximab tesirin als Monotherapie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Zynlonta“ mit dem Wirkstoff Loncastuximab tesirin.

Zynlonta wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Loncastuximab tesirin ist zugelassen als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen
- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sowie einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie LOTIS-2 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Loncastuximab tesirin als Monotherapie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen, ist daher nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie LOTIS-2 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Loncastuximab tesirin als Monotherapie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die für die Patientengruppen a) und b) vorgelegten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet sind. Dies resultiert bezüglich der Untergrenze für Patientengruppe a) bzw. der Obergrenze für Patientengruppe b) daraus, dass die Angaben einer die Zweitlinientherapie – also eine vorherige Therapielinie - adressierenden Übersichtsarbeit entstammen. Für die Obergrenze für Patientengruppe a) bzw. der Untergrenze für Patientengruppe b) wurde auf Angaben zum Patientenzugang zu CAR-T-Zelltherapien in Österreich abgestellt. Bezüglich dieses Anteilswerts kann eine Unterschätzung vorliegen, da für Deutschland entsprechend höhere Anteilswerte ermittelt wurden. Des Weiteren findet das HGBL bei der Ermittlung der Anteilswerte keine Berücksichtigung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zynlonta (Wirkstoff: Loncastuximab tesirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynlonta-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Loncastuximab tesirin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom und hochmalignem B-Zell- Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass alle Angehörigen medizinischer Fachkreise, die Loncastuximab tesirin verschreiben können, sowie jede mit Loncastuximab tesirin behandelte Person einen Patientenpass erhält, welcher Sicherheitsinformationen über Risiken für Lichtempfindlichkeitsreaktionen sowie einen Warnhinweis für das die Personen behandelnde medizinische Fachpersonal enthält. Die Patientinnen und Patienten sollten den Patientenpass jederzeit mit sich führen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2023).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Induktionschemotherapien vor Stammzelltransplantation

Für die Induktionschemotherapien R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin), R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) und R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Kombinationstherapien legt der G-BA entsprechend der Empfehlung der S3-Leitlinie 2 – 3 Zyklen zugrunde⁹. Weiter wird für die Behandlungsschemata und Dosierungen in Bezug auf die Kombinationstherapie R-GDP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Crump et al. (2014)¹⁰ sowie in Bezug auf die Kombinationstherapien R-ICE und R-DHAP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Gisselbrecht et al. (2010)¹¹ abgestellt.

CAR-T-Zell-Therapien

Bei Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für diese Wirkstoffe als Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel sind in der Lauer-Taxe gelistet, werden jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungszentren abgegeben und angewendet. Die Wirkstoffe unterliegen demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Den Berechnungen wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel werden entsprechend der Angaben in der zugrunde liegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2023 (4 000,71 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (ab dem 1. Januar 2023: 230 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

⁹ https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Loncastuximab tesirin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>CAR-T-Zell-Therapien</i>				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionschemotherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin) ¹⁰</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag -1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) ¹¹</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (vor Tag -1)	2 – 3	1	2 – 3
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Mesna	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3

¹⁰ Crump M, Kuruville J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6

¹¹ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28 (27):4184-90

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 – 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)¹¹</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (vor Tag – 1)	2 – 3	1	2 – 3
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cytarabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (2x an Tag 2)	2 – 3	1	4 – 6
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>				
Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten Komplikationen oder Komorbiditäten (CC), Alter > 15 Jahre	einmalig		15,9 (mittlere Verweildauer)	15,9
autologe Stammzelltransfusion	einmalig		23,4 (mittlere Verweildauer)	23,4
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)¹⁰</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag –1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹¹</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (vor Tag -1)	2 – 3	1	2 – 3
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Mesna	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 – 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)¹¹</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (vor Tag -1)	2 – 3	1	2 – 3
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 - 12
Cytarabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (2x an Tag 2)	2 – 3	1	4 – 6
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig		7,5 (mittlere Verweildauer)	7,5
allogene Stammzelltransfusion	einmalig		35,0 (mittlere Verweildauer)	35,0

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer

systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Loncastuximab tesirin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>				
Polatuzumab Vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
Bendamustin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>				
Tafasitamab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 4, 8, 15 und 22 (28-Tage-Zyklus)	13,0	<u>Zyklus 1:</u> 5	33,0
	<u>Zyklus 2 + 3:</u> Tag 1, 8, 15, 22 (28-Tage-Zyklus)		<u>Zyklus 2 + 3:</u> 4	
	<u>Zyklus 4 bis Progress:</u> Tag 1 und 15 (28-Tage-Zyklus)		<u>ab Zyklus 4:</u> 2	
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	12,0	21	252,0
<i>Monotherapie Pixantron</i>				
Pixantron	Tag 1, 8, 15 (28-Tage-Zyklus)	1,0 – 6,0	3	3,0 – 18,0
<i>Bestrahlung</i>				
Bestrahlung	patientenindividuell verschieden			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).¹²

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapieoptionen Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Loncastuximabtesirin	<u>Zyklus 1 + 2:</u> 0,15 mg/kg = 11,55 mg (21-Tage-Zyklus)	<u>Zyklus 1 + 2:</u> 11,55 mg	<u>Zyklus 1 + 2:</u> 2 x 10 mg	17,4	19,4 x 10 mg
	<u>ab Zyklus 3 bis Progress:</u> 0,075 mg/kg = 5,78 mg (21-Tage-Zyklus)	<u>ab Zyklus 3 bis Progress:</u> 5,78 mg	<u>ab Zyklus 3:</u> 1 x 10 mg		
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>CAR-T-Zellen</i>					
Axicabtagen-Ciloleucel	< 100 kg: 1 - 2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg	1 - 2 x 10 ⁶ /kg CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusions-beutel	1	1 Einzelinfusions-beutel
	≥ 100 kg: 2 x 10 ⁸	2 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen			

¹² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	CAR-positive lebensfähige T-Zellen (ab 100 kg unabhängig vom Körpergewicht)				
Tisagenlecleucel	0,6 - 6 × 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)	0,6 - 6 × 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel

Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie

Induktionschemotherapie

R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)¹⁰

Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	4 – 6	4,0 x 2 000 mg – 6,0 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 - 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg

R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)

Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg –
-----------	-------------------------------------	----------	-------------------------------	-------	-------------------------------------

					3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 500 mg	9 500 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Mesna	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	1 900 mg	3 x 5 x 400 mg	2 – 3	30 x 400 mg – 45 x 400 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 - 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 000 mg/m ² = 3 800 mg	3 800 mg	2 x 2 000 mg	4 – 6	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)¹⁰</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg –

					3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	4 – 6	4,0 x 2 000 mg – 6,0 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 - 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 500 mg	9 500 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Mesna	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	1 900 mg	3 x 5 x 400 mg	2 – 3	30 x 400 mg – 45 x 400 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg

Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 - 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 000 mg/m ² = 3 800 mg	3 800 mg	2 x 2 000 mg	4 – 6	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Loncastuximab tesirin	<u>Zyklus 1+2:</u> 0,15 mg/kg = 11,55 mg (21-Tage-Zyklus)	<u>Zyklus 1+2:</u> 11,55 mg	<u>Zyklus 1 + 2:</u> 2 x 10 mg	17,4	19,4 x 10 mg
	<u>ab Zyklus 3 bis Progress:</u> 0,075 mg/kg = 5,78 mg (21-Tage-Zyklus)	<u>ab Zyklus 3 bis Progress:</u> 5,78 mg	<u>ab Zyklus 3:</u> 10 mg		
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg/kg = 138,6 mg	138,6 mg	1 x 140 mg	6,0	6,0 x 140 mg
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12,0 x 100 mg + 36,0 x 25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6,0	6,0 x 500 mg + 18,0 x 100 mg
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>					
Tafasitamab	12 mg/kg = 924 mg	924 mg	5 x 200 mg	33,0	165,0 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252,0	252,0 x 25 mg
<i>Monotherapie Pixantron</i>					
Pixantron	50 mg/m ² = 95 mg	95 mg	4 x 29 mg	3,0 – 18,0	12,0 x 29 mg – 72,0 x 29 mg
<i>Bestrahlung</i>					
Bestrahlung	patientenindividuell verschieden				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Stationäre Behandlungen

Berechnungsjahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundesbasisfallwert	Pflegeerlös-bewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>									
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>									
2023	R61G	7,5	0,992	4 000,71 €	0,7667	230 €	3 968,70 €	1 323 €	5 291,26 €
2023	A04E	35,0	9,226	4 000,71 €	1,9083	230 €	36 910,55 €	15 362 €	52 272,37 €
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>									
2023	A42A	15,9	1,979	4 000,71 €	0,7723	230 €	7 917,41 €	2 824 €	10 741,71 €

2023	A15C	23,4	5,380	4 000,71 €	1,2260	230 €	21 523,82 €	6 598 €	28 122,15 €
------	------	------	-------	------------	--------	-------	-------------	---------	-------------

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Loncastuximab tesirin 10 mg	1 PKI	24 403,18 €	2,00 €	2 383,51 €	22 017,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rituximab 500 mg	2 IFK	3 639,53 €	2,00 €	350,68 €	3 286,85 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 819,93 €	2,00 €	172,53 €	1 645,40 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	748,12 €	2,00 €	69,93 €	676,19 €
Gemcitabin 2000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €
Dexamethason 40 mg	10 TAB	46,29 €	2,00 €	0 €	44,29 €
Dexamethason 40 mg	20 TAB	81,59 €	2,00 €	0 €	79,59 €
Cisplatin 142,5 mg					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Cisplatin 190 mg					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
Ifosfamid 5 g	1 IFK	177,77 €	2,00 €	7,90 €	167,87 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	2,00 €	1,11 €	31,55 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,90 €	2,00 €	3,35 €	76,55 €
Cytarabin 2000 mg	1 ILL	77,06 €	2,00 €	3,12 €	71,94 €
Polatuzumab vedotin 140 mg	1 PIK	10 680,39 €	2,00 €	433,33 €	10 245,06 €
Bendamustin 25 mg	5 PKI	374,81 €	2,00 €	17,25 €	355,56 €
Bendamustin 100mg	5 PKI	1 465,28 €	2,00 €	69,00 €	1 394,28 €
Tafasitamab 500 mg	1 PKI	654,48 €	2,00 €	61,05 €	591,43 €
Lenalidomid 25 mg	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,92 €
Pixantron 29 mg	1 PIK	485,44 €	2,00 €	18,75 €	464,69 €
Mesna 400 mg	50 AMP	148,19 €	2,00 €	17,33 €	128,86 €
CAR-T-Zellen					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels	

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Axicabtagen-Ciloleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	420 000,00 €	0 € ¹³		272 000,00 €
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 € ¹³		239 000,00 €

Abkürzungen:
HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; KAP = Kapseln; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILL = Injektions-/Infusionslösung

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Prophylaktische Prämedikation

Unter Therapie mit Loncastuximab tesirin wird zur Abmilderung Pyrrolbenzodiazepin-bedingter toxischer Wirkungen 3 Tage lang zweimal täglich 4 mg Dexamethason verabreicht (peroral oder intravenös), beginnend am Tag vor oder mindestens 2 Stunden vor der Gabe von Loncastuximab tesirin.

Da eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation in den Fachinformationen für Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel lediglich empfohlen wird und für Polatumumab vedotin diesbezüglich keine konkreten Dosierungsempfehlungen ausgewiesen sind, werden diese Kosten als nicht bezifferbar angegeben.

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zell-Therapie

¹³ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Bei Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe Zellprodukte, welche aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt werden. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung der Arzneimittel gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die genannten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Für Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (500 mg/m² = 950 mg) und Fludarabin (30 mg/m² = 57 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1.000 Zellen/ μ l liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (250 mg/m² = 475 mg) und Fludarabin (25 mg/m² = 47,5 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 14 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV) unter CAR-T-Zell-Therapie

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel oder Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchung ist nicht für alle Komparatoren im Rahmen der patientenindividuellen Therapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 500 mg/m ² = 950 mg	6 PIJ zu 500 mg	84,44 €	2,00 €	9,25 €	73,19 €	3,0	73,19 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	668,70 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Hepatitis-C	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	-	-	-
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €
<i>Tisagenlecleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 250 mg/m ² = 475 mg	1 PIJ zu 500 mg	23,50 €	2,00 €	1,54 €	19,96 €	3,0	59,88 €
Fludarabin 25 mg/m ² = 47,5 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	334,35 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €
<i>Induktionschemotherapien vor autologer <u>oder</u> allogener Stammzelltransplantation (R-GDP, R-DHAP, R-ICE)</i>							
<i>Rituximab (R-GDP, R-DHAP, R-ICE)</i>							
<i>HBV-Diagnostik</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Prämedikation</i>							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	2,0	16,19 €
						3,0	32,38 €
Paracetamol ¹⁴ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	2,68 €
	10 TAB 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	3,0	3,01 €
<i>Cisplatin (R-GDP, R-DHAP)</i>							
<p>Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.</p>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	2,0 3,0	91,10
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	6 x 1 000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	2,0	21,79 €
	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	3,0	54,37 €
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>							
<i>Bendamustin und Rituximab</i>							
<i>HBV-Diagnostik</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<i>Rituximab</i>							

¹⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Prämedikation</i>							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	6,0	48,57 €
Paracetamol ¹⁴ (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	6,0	2,68 €
	10 TAB 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		3,01 €
<i>Polatuzumab Vedotin</i>							
<i>Prämedikation</i>							
Antihistaminikum	nicht bezifferbar						
Antipyretikum	nicht bezifferbar						
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem

bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu

Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation **nicht** infrage kommen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juli 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 12. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Mai 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. August 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 25. September 2023 statt.

Mit Schreiben vom 26. September 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Oktober 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Plenum	1. Juni 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	5. Oktober 2023 18. Oktober 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. November 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 2. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Oktober 2023 (BAnz AT 22.11.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Loncastuximab tesirin wie folgt ergänzt:**

Loncastuximab tesirin

Beschluss vom: 2. November 2023

In Kraft getreten am: 2. November 2023

BAnz AT 04.12.2023 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Dezember 2022):

Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- c) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen-Ciloleucel,
- einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) *oder*
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit **autologer** Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,

- einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) *oder*
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit **allogener** Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
- Tafasitamab + Lenalidomid,
- Monotherapie Pixantron,
- Bestrahlung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

1. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- c) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

ca. 680 bis 1 200 Patientinnen und Patienten

d) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

ca. 680 bis 700 Patientinnen und Patienten

2. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zynlonta (Wirkstoff: Loncastuximab tesirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynlonta-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Loncastuximab tesirin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom und hochmalignem B-Zell-Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass alle Angehörigen medizinischer Fachkreise, die Loncastuximab tesirin verschreiben können, sowie jede mit Loncastuximab tesirin behandelte Person einen Patientenpass erhält, welcher Sicherheitsinformationen über Risiken für Lichtempfindlichkeitsreaktionen sowie einen Warnhinweis für das die Personen behandelnde medizinische Fachpersonal enthält. Die Patientinnen und Patienten sollen den Patientenpass jederzeit mit sich führen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Loncastuximab tesirin	427 142,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>CAR-T-Zell-Therapien</i>	
Axicabtagen-Ciloleucel	272 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	762,04 €
Tisagenlecleucel	239 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	414,38 €
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>	
<i>Induktionschemotherapien</i>	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € - 8 313,20 €
Gemcitabin	734,20 € - 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cisplatin	228,06 € - 342,09 €
R-GDP	6 321,97 € - 9 836,18 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	143,16 € - 192,26 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € - 8 313,20 €
Ifosfamid	671,48 € - 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € - 949,95 € (2 Zyklen) – 822,60 € - 1 233,90 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € - 688,95 €
R-ICE	7 079,50 € - 7 268,80 € (2 Zyklen) – 10 959,32 € - 11 243,27 € (3 Zyklen)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	156,13 € - 175,65 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € - 8 313,20 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cytarabin	575,52 € - 863,28 €
Cisplatin	285,96 € - 428,94 €
R-DHAP	6 221,19 € - 9 685,01 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	143,16 € - 192,26 €
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>	
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	38 863,86 €
Gesamt:	45 185,83 € - 48 700,04 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	
<i>Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	143,16 € - 192,26 €
Gesamt: R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 943,36 € - 46 132,66 € (2 Zyklen R-ICE) – 49 823,18 € - 50 107,13 € (3 Zyklen R-ICE)
<i>Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	156,13 € - 175,65 €
Gesamt: R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 085,05 € - 48 548,87 €
<i>Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	143,16 € - 192,26 €
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie	
<i>Induktionschemotherapien</i>	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € - 8 313,20 €
Gemcitabin	734,20 € - 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cisplatin	228,06 € - 342,09 €
R-GDP	6 321,97 € - 9 836,18 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	143,16 € - 192,26 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € - 8 313,20 €
Ifosfamid	671,48 € - 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € - 949,95 € (2 Zyklen) – 822,60 € - 1 233,90 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € - 688,95 €
R-ICE	7 079,50 € - 7 268,80 € (2 Zyklen) – 10 959,32 € - 11 243,27 € (3 Zyklen)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	156,13 € - 175,65 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € - 8 313,20 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Dexamethason</i>	44,29 € - 79,59 €
<i>Cytarabin</i>	575,52 € - 863,28 €
<i>Cisplatin</i>	285,96 € - 428,94 €
R-DHAP	6 221,19 € - 9 685,01 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>	
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	57 563,63 €
Gesamt: R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	63 885,60 € - 67 399,81 €
<i>Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
Gesamt: R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	64 643,13 € - 64 832,43 € (2 Zyklen R-ICE) – 68 522,95 € - 68 806,90 € (3 Zyklen R-ICE)
<i>Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>156,13 € - 175,65 €</i>
Gesamt: R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	63 784,82 € - 67 248,64 €
<i>Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Loncastuximab tesirin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>CAR-T-Zell-Therapien</i>					
<i>Axicabtagen-Ciloleucl</i>					
<i>Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
<i>Tisagenlecleucl</i>					
<i>Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapien</i>					

R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapien</i>					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

	parenteralen Lösung				
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabaxe: 15. Oktober 2023)

- c) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation **nicht** infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Loncastuximab tesirin	427 142,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>	
Polatuzumab Vedotin	61 470,36 €
Bendamustin	5 906,30 €
Rituximab	15 946,26 €
Gesamt	83 322,92 €
<i>Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>62,65 € – 62,98 €</i>
Tafasitamab + Lenalidomid	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Tafasitamab	97 585,95 €
Lenalidomid	427,72 €
Gesamt	98 013,67 €
<i>Monotherapie Pixantron</i>	
Pixantron	5 576,28 € - 33 457,68 €
<i>Bestrahlung</i>	
Bestrahlung	patientenindividuell verschieden

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Loncastuximab tesirin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Polatuzumab + Bendamustin + Rituximab</i>					
Polatuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	12,0	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	100 €	1	6,0	600 €

	monoklonalen Antikörpern				
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>					
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €
<i>Monotherapie Pixantron</i>					
Pixantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0 – 18,0	300 € – 1 800 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. November 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Loncastuximab tesirin
(diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom,
nach \geq 2 Vortherapien)

Vom 2. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. November 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Oktober 2023 (BAnz AT 22.11.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Loncastuximab tesirin wie folgt ergänzt:

Loncastuximab tesirin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Dezember 2022):

Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. November 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen-Ciloleucel,
- einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin beziehungsweise Carboplatin) oder
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,

- einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin beziehungsweise Carboplatin) oder
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
- Tafasitamab + Lenalidomid,
- Monotherapie Pixantron,
- Bestrahlung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen
ca. 680 bis 1 200 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen
ca. 680 bis 700 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zynlonta (Wirkstoff: Loncastuximab tesirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynlonta-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Loncastuximab tesirin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom und hochmalignem B-Zell-Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass alle Angehörigen medizinischer Fachkreise, die Loncastuximab tesirin verschreiben können, sowie jede mit Loncastuximab tesirin behandelte Person einen Patientenpass erhält, welcher Sicherheitsinformationen über Risiken für Lichtempfindlichkeitsreaktionen sowie einen Warnhinweis für das die Personen behandelnde medizinische Fachpersonal enthält. Die Patientinnen und Patienten sollen den Patientenpass jederzeit mit sich führen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Loncastuximab tesirin	427 142,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
CAR-T-Zell-Therapien	
Axicabtagen-Ciloleucel	272 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	762,04 €
Tisagenlecleucel	239 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	414,38 €

Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie

Induktionschemotherapien

R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen

Rituximab	5 315,42 € – 8 313,20 €
Gemcitabin	734,20 € – 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cisplatin	228,06 € – 342,09 €
R-GDP	6 321,97 € – 9 836,18 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 – 3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € – 8 313,20 €
Ifosfamid	671,48 € – 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € – 949,95 € (2 Zyklen) – 822,60 € – 1 233,90 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € – 688,95 €
R-ICE	7 079,50 € – 7 268,80 € (2 Zyklen) – 10 959,32 € – 11 243,27 € (3 Zyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	156,13 € – 175,65 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € – 8 313,20 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cytarabin	575,52 € – 863,28 €
Cisplatin	285,96 € – 428,94 €
R-DHAP	6 221,19 € – 9 685,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	38 863,86 €
Gesamt: R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 185,83 € – 48 700,04 €
Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
Gesamt: R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 943,36 € – 46 132,66 € (2 Zyklen R-ICE) – 49 823,18 € – 50 107,13 € (3 Zyklen R-ICE)
Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	156,13 € – 175,65 €
Gesamt: R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 085,05 € – 48 548,87 €
Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie	
Induktionschemotherapien	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € – 8 313,20 €
Gemcitabin	734,20 € – 1 101,30 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cisplatin	228,06 € – 342,09 €
R-GDP	6 321,97 € – 9 836,18 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 – 3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € – 8 313,20 €
Ifosfamid	671,48 € – 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € – 949,95 € (2 Zyklen) – 822,60 € – 1 233,90 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € – 688,95 €
R-ICE	7 079,50 € – 7 268,80 € (2 Zyklen) – 10 959,32 € – 11 243,27 € (3 Zyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	156,13 € – 175,65 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € – 8 313,20 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cytarabin	575,52 € – 863,28 €
Cisplatin	285,96 € – 428,94 €
R-DHAP	6 221,19 € – 9 685,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	57 563,63 €
Gesamt: R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	63 885,60 € – 67 399,81 €
Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
Gesamt: R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	64 643,13 € – 64 832,43 € (2 Zyklen R-ICE) – 68 522,95 € – 68 806,90 € (3 Zyklen R-ICE)
Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	156,13 € – 175,65 €
Gesamt: R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	63 784,82 € – 67 248,64 €
Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin/ bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Loncastximab tesirin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
CAR-T-Zell-Therapien					
Axicabtagen-Ciloleucele Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Tisagenlecleucele Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie					
Induktionschemotherapien					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 – 3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie					
Induktionschemotherapien					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 – 3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023)

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Loncastuximab tesirin	427 142,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	
Polatuzumab Vedotin	61 470,36 €
Bendamustin	5 906,30 €
Rituximab	15 946,26 €
Gesamt	83 322,92 €
Gesamt: Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	62,65 € – 62,98 €
Tafasitamab + Lenalidomid	
Tafasitamab	97 585,95 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Lenalidomid	427,72 €
Gesamt	98 013,67 €
Monotherapie Pixantron	
Pixantron	5 576,28 € – 33 457,68 €
Bestrahlung	
Bestrahlung	patientenindividuell verschieden

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Loncastuximab tesirin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Polatuzumab + Bendamustin + Rituximab					
Polatuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	12,0	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
Tafasitamab + Lenalidomid					
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €
Monotherapie Pixantron					
Pixantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0 – 18,0	300 € – 1 800 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2023)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.



- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. November 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Mai 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. Oktober 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBL), ≥ 2 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Loncastuximab tesirin
- **Handelsname:** Zynlonta
- **Therapeutisches Gebiet:** Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-05-15-D-936)

Modul 1

(PDF 402,66 kB)

Modul 2

(PDF 583,50 kB)

Modul 3A

(PDF 1,16 MB)

Modul 4A

(PDF 7,49 MB)

Anhang 4-G1 zu Modul 4A

(PDF 31,28 MB)

Anhang 4-G2 zu Modul 4A

(PDF 35,15 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/955/>

15.08.2023 - Seite 1 von 5

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,92 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Loncastuximab tesirin (Zynlonta)

Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Loncastuximab tesirin:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Tisagenlecleucel,
 - Axicabtagen-Ciloleucel,
 - einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und
 - einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Loncastuximab tesirin:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
 - dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
 - Tafasitamab + Lenalidomid,
 - Monotherapie Pixantron,
 - Bestrahlung und
 - Best-Supportive-Care

Stand der Information: Juni 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2023 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/955/>

15.08.2023 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignes B-Ze

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 591,17 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 133,29 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2023
 - Mündliche Anhörung: 25.09.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.09.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Loncastuximab tesirin - 2023-05-15-D-936*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 25.09.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.09.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignes B-Zell-Lymphom (HMBL))
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed [\(Tipps zur Nutzung\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. September 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Loncastuximab tesirin**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	04.09.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	28.08.2023
Novartis Pharma GmbH	29.08.2023
Roche Pharma AG	31.08.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	31.08.2023
Gilead Sciences GmbH	04.09.2023
vfa- Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2023
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie GLA - German Lymphoma Alliance	06.09.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Herr Dr. Flach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Hohmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Mechelke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Thomsen	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Herr Gossens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Schieber	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Frau Dr. Gartner-Freyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Docter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Frau Diez	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Stuwe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr- Yusufi	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

Gilead Sciences GmbH						
Frau Köhler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Prasad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa- Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie						
GLA - German Lymphoma Alliance						
Herr Prof. Dr. Chapuy	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Lenz	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	04. September 2023
Stellungnahme zu	Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH nimmt nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V des IQWiG (Projekt: A23-45) zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin (Zynlonta®) als Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des rezidierten oder refraktären (r/r) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien (1, 2).</p> <p>Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im zuvor genannten Anwendungsgebiet (AWG) stellt die pivotale Zulassungsstudie LOTIS-2 die bestverfügbare Evidenzbasis zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung dar.</p> <p>Die Studie LOTIS-2 ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Loncastuximab tesirin bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach ≥ 2 Linien einer vorherigen systemischen Therapie untersuchte (3). Der finale Datenschnitt wurde zum 15.09.2022 durchgeführt, nachdem der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte (4). Die Patienten in der Studie LOTIS-2 erhielten Loncastuximab tesirin in der zulassungskonformen Dosierung von 0,15 mg/kg an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus für zwei Zyklen sowie anschließend in einer Dosierung von 0,075 mg/kg für alle nachfolgenden Zyklen (2). Die Behandlung wurde bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Tod oder eines sonstigen präspezifizierten Ereignisses fortgeführt. In die Studie LOTIS-2 wurde ein sehr realitätsnahes Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Hochrisikomerkmale</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien legte der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Phase II-Studie LOTIS-2 vor.</p> <p><u>Studie LOTIS-2</u></p> <p>In der einarmigen Phase II-Studie LOTIS-2 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Loncastuximab tesirin bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem nicht anderweitig spezifiziertem (NOS) DLBCL, HGBL mit MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) untersucht. Die Patientinnen und Patienten mussten bereits mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie erhalten haben.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingeschlossen, u. a. DLBCL NOS (nicht anderweitig spezifiziert), HGBL und primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL).</p> <p>Das DLBCL wird den Non-Hodgkin Lymphomen (NHL) zugeordnet. Es handelt sich um eine aggressive neoplastische Erkrankung lymphatischer B-Zellen. Mit einem Anteil von etwa 30–40 % ist das DLBCL die häufigste Form des B-Zell-Lymphoms (5, 6) und mit 80 % das meist diagnostizierte aggressive Lymphom (7). Sind im frühen Krankheitsstadium noch Heilungsraten von bis zu 60–70 % möglich, steigt das Mortalitätsrisiko bei einem fehlenden Ansprechen (Refraktarität) auf eine Erstlinientherapie erheblich (8-11). Für die Patienten bedeutet eine refraktäre bzw. rezidierte Erkrankung eine erhebliche Verschlechterung ihrer Krankheitsprognose (6). Die mediane Lebenserwartung beträgt etwa sieben Monate bei einer 2-Jahres-Überlebensrate von 24 % (12). Bei Patienten in zweiter oder späterer Therapielinie oder mit einem frühen Rezidiv nach einer autologen Stammzelltherapie (autoSZT) beträgt die mediane Überlebensdauer nur noch sechs Monate. Nach zwei Jahren ist die Überlebensrate mit weniger als 20 % als gering zu beurteilen (12). Nach mehrfacher Vorbehandlung wird die Krankheitsprognose der Patienten vielmehr durch die Refraktarität (primär sowie vorherige Behandlungslinien), Anzahl an Rezidiven, Hochrisikomerkmale (z. B. HGBL) und weniger durch den allgemeinen Gesundheitszustand sowie weitere Faktoren determiniert.</p> <p>Im Behandlungsalgorithmus kann zwischen einem kurativen Therapieansatz für hochdosisfähige Patienten sowie palliativen Therapieoptionen für Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen, unterschieden werden.</p>	<p>Insgesamt wurden 145 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, darunter 127 (87,6 %) mit DLBCL, 11 (7,6 %) mit HGBL und 7 (4,8 %) mit PMBCL.</p> <p>Die Studie wurde von August 2018 bis September 2022 in insgesamt 28 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.</p> <p>Für die Studie LOTIS-2 erfolgten 5 Datenschnitte. Für die einzelnen Endpunkte wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 06.04.2020 und des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 vorgelegt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden zudem die Ergebnisse des 5. Datenschnitts vom 15.09.2022 (finale Analyse zum Gesamtüberleben) vorgelegt.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für hochdosisfähige Patienten stellen neben der allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) oder autoSZT, die CAR-T-Therapien Tisagenlecleucel (Kymriah®), Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) und Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) geeignete Therapieoptionen dar (6). Während die Patienten für den Erhalt einer SZT einen guten Allgemeinzustand und wenig Komorbiditäten aufweisen müssen, ist der Einsatz von CAR-T-Therapien in einem breiteren Patientenkollektiv (z. B. älteren Patienten, eingeschränkter Allgemeinzustand) möglich (13). Im klinischen Alltag sind etwa die Hälfte der r/r DLBCL-Patienten für eine SZT (14) und etwa 65 % für die Behandlung mit einer CAR-T-Therapie (15) geeignet. In Bezug auf die Behandlung mit einer CAR-T-Therapie ist darauf hinzuweisen, dass eine generelle Eignung nicht per se mit einer Eignung zur Behandlung gleichzusetzen ist bzw. mit dieser einhergeht. Diese kann neben regionalen Versorgungsspezifika unter anderem auch von der Therapievorbereitung und Herstellung, welche einen komplexen und zeitintensiven Vorgang darstellt, abhängig sein (15, 16). Während bei der alloSZT die schwerwiegende Nebenwirkung einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) ein Problem darstellt, die bei 30-60 % der Patienten akut bzw. bei 50 % chronisch auftreten kann und nach einer alloSZT zu 15–30 % (akut) bzw. 25 % (chronisch) der Todesfälle beitragen (17, 18), wird unter den CAR-T-Therapien hauptsächlich nur ein dauerhaftes Ansprechen bei den Patienten (26–55 %) mit einem vollständigen Ansprechen (Complete Response, CR) erzielt (19-21).</p> <p>Als Behandlungsoptionen für Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind, haben sich seit geraumer Zeit die Kombinationstherapien Pola-BR (Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab) und Tafa-Len</p>	<p>Gemäß S3-Leitlinie liegen diesbezüglich distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften erfolgt eine entsprechende Differenzierung zwischen Therapieoptionen in kurativer und nicht-kurativer Intention. Diesbezüglich ging zudem aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass in der klinischen Praxis im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen.</p> <p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Tafasitamab + Lenalidomid) etabliert. Auch wenn durch die Behandlung teils langfristige Therapierfolge erzielt werden können, sprechen nur 40–60 % der Patienten auf die Therapien an. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass bei bis zu 60 % der behandelten Patienten kein Therapieansprechen unter den Behandlungen erzielt werden kann. Von den Therapieansprechern weist zudem die Hälfte der Patienten kein langfristiges bzw. andauerndes Ansprechen auf die Behandlungen an (22, 23).</p> <p>Trotz der derzeit zugelassenen Therapieoptionen stellt die Behandlung von mehrfach vorbehandelten hochdosisfähigen Patienten sowie auch Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind, weiterhin eine Herausforderung dar (6). Dies unterstreichen zudem Real-World-Studien, in welchen die Wirkstoffe an einem schwerer erkrankten und versorgungsnäheren Patientenkollektiv als unter Studienbedingungen eingesetzt wurden (24-26).</p> <p>Der klinische Nutzen von Loncastuximab tesirin konnte in der Zulassungsstudie LOTIS-2 anhand eines breiten und realitätsnahen Patientenkollektivs mit unterschiedlichen Hochrisikomerkmale nachgewiesen werden. So umfasste die Studienpopulation 20 % Patienten mit einer primär refraktären Erkrankung, welche in der Versorgung nicht adäquat behandelt und als problematisch charakterisiert werden können. Weiterhin waren 58 % der Studienpopulation refraktär auf die letzte vorherige Therapielinie und weitere 10 % wiesen Hochrisikomerkmale wie eine Double/Triple-Hit-Erkrankung, 14 % einen Double/Triple-Hit-Expressor sowie 8 % ein HGBL auf. Mit einem Anteil von > 50 % des Studienkollektivs über 65 Jahren war auch das Alter in der Studie LOTIS-2 vergleichbar zum</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klinischen Alltag, sodass die Ergebnisse eine unmittelbare Übertragbarkeit auf die klinische Versorgungssituation zulassen.</p> <p>Unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin konnte bei dieser intensiv vorbehandelten Patientenpopulation zum finalen Datenschnitt ein medianes Gesamtüberleben von 9,5 Monaten erzielt werden. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung sowie des Einschlusses von Patienten mit unterschiedlichen Hochrisikomerkmale, stellt das markante Gesamtüberleben eine therapierelevante Verbesserung dar und ist somit von hoher Relevanz für die klinische Versorgung (4).</p> <p>Weiterhin konnten unter der Behandlung mit Loncastuximab tesirin durchweg hohe Ansprechraten sowie eine tiefe Tumorremission (CR) für die unterschiedlichen Hochrisikomerkmale erzielt werden. Neben einer Gesamtansprechrates von 48,3 % (CR: 24,8 %) auf Basis der Studienpopulation, konnte ein Ansprechen bei 37,9 % (CR: 17,2 %) der Patienten mit primär refraktärer Erkrankung, 46,2 % (CR: 23,1 %) der Patienten mit vorheriger CAR-T-Therapie und 58,3 % (CR: 33,3 %) der Patienten mit vorheriger SZT nachgewiesen werden. Auch für Patienten im Alter von über 65 Jahren stellt Loncastuximab tesirin eine sichere Therapieoption mit hohen Ansprechraten dar. Etwa die Hälfte (47,5 %; CR: 28,8 %) aller Patienten über 65 Jahren sprach auf die Therapie mit Loncastuximab tesirin in der Studie LOTIS-2 an. Auch Patienten mit einem HGBL, welche aufgrund der Aggressivität der vorliegenden Anomalien eine noch schlechtere Krankheitsprognose aufweisen, profitierten von der Behandlung mit einer Ansprechrates von 45,5 %. Alle Patienten mit einem Ansprechen erzielten gleichzeitig auch eine tiefe Tumorremission einer CR (45,5 %) (27).</p> <p>Neben der hohen Ansprechrates tritt das Ansprechen unter Loncastuximab tesirin mit medianen 41 Tagen (bzw. 1,3 Monaten)</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>insbesondere sehr schnell nach Behandlungsbeginn ein. Das schnelle Therapieansprechen ist nicht auf das Gesamtansprechen beschränkt, sondern zeigt sich mit medianen 47 Tagen (bzw. 1,5 Monaten) ebenso für das vollständige Ansprechen, der sogenannten tiefen Tumorremission. Letzteres ist in der Versorgung von größter Relevanz, da ein langfristiges und langanhaltendes Tumoransprechen meist im Zusammenhang mit einem vollständigen Ansprechen erzielt werden kann (28). Das Therapieansprechen unter Loncastuximab tesirin ist mit medianen 13,4 Monaten als langanhaltend zu charakterisieren und hält auch nach Absetzen der Behandlung noch an (27).</p> <p>Neben der aus der Wirksamkeit resultierenden Stabilisierung sowie Verbesserung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität besitzt Loncastuximab tesirin als Monotherapie auch ein gut verträgliches Sicherheitsprofil. Für die wenigen schweren und schwerwiegenden hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen sind in der Fachinformation klare Handlungsanweisungen, wie z. B. Dosismodifikationen, ausgewiesen bzw. beschrieben (2). Weitere Hinweise und Sicherheitsinformationen für Patienten und medizinisches Fachpersonal sind dem Patientenpass zu entnehmen (29).</p> <p>Auf Basis der nachgewiesenen Wirksamkeit und Sicherheit in einem realitätsnahen Patientenkollektiv begründet sich auch die breite und variable Einsatzmöglichkeit von Loncastuximab tesirin bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet bzw. nicht geeignet sind. Dies wird auch durch das breite AWG mit Zulassung durch die Europäische Kommission bestätigt bzw. gewürdigt.</p> <p>Das gute Sicherheitsprofil der Monotherapie Loncastuximab tesirin ermöglicht den sicheren Einsatz im klinischen Alltag und speziell im</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>niedergelassenen Bereich – eine Gabe im stationären Sektor zur Beobachtung und Behandlung schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist nicht notwendig. Dies ist besonders auch für Patienten mit einem eingeschränkteren Allgemeinzustand von klinischer Relevanz. Aufgrund der Toxizitäten der verfügbaren Kombinationstherapien sowie des Risikos eines möglichen Zytokinfreisetzungssyndroms anderer Wirkstoffe, kommen viele innovative Therapien oftmals nicht in Frage und es besteht für diese Patienten ein hoher Bedarf an einer gut verträglichen und innovativen Therapie.</p> <p>Entgegen der Aussage des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung, dass die einarmige Studie LOTIS-2 aufgrund des fehlenden Vergleichs für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet ist (1), lassen sich aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH zusammenfassend nachfolgende therapierelevante Vorteile für die Versorgung der Patienten durch Loncastuximab tesirin sowie dessen variable Einsatzmöglichkeit wie folgt definieren:</p> <ul style="list-style-type: none">• eine innovative Therapieoption für Hochdosis-fähige Patienten, deren Behandlung von regionalen Versorgungsgegebenheiten, der komplexen und zeitintensiven Therapievorbereitung und Herstellung (z. B. von CAR-T-Therapien) sowie der individuellen Arzt-Patienten-Entscheidung abhängt;• Erreichen eines guten und tiefen Therapieansprechens vor einer weiteren Hochdosistherapie (wie CAR-T oder SZT), welches nachfolgend das Behandlungsergebnis einer Hochdosistherapie positiv beeinflussen kann. So leben zum finalen Datenschnitt	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>noch 53,3 % (8/15 Patienten mit SZT) bzw. 37,5 % (6/16 Patienten mit CAR-T) mit einer Hochdosistherapie im Anschluss an die Behandlung mit Loncastuximab tesirin in der Studie LOTIS-2;</p> <ul style="list-style-type: none">• die Verfügbarkeit einer wirksamen und sicheren Behandlungsoption bei Patienten, die oftmals unter den verfügbaren Therapien nicht ansprechen oder für die keine anderen Therapieoptionen mehr vorhanden sind oder deren Gesamtgesundheitszustand keine weitere Therapie mit hochtoxischen Chemo-Kombinationsregimen mehr zulässt;• ein nachgewiesener Nutzen bei Patienten mit Hochrisikomerkmale, wie z. B. HGBL (45,5 % mit CR), inkl. der Anerkennung durch die explizite Aufnahme von HGBL-Patienten in den Wortlaut des AWG durch die EMA;• ein schnelles Therapieansprechen, einschließlich tiefer Tumorremission, welches ein langanhaltendes Tumoransprechen ermöglicht;• das Sicherheitsprofil ermöglicht den Einsatz einer innovativen Therapie bei u. a. älteren oder komorbiden Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand;• als Monotherapie im AWG nach starker Vorbehandlung den Vorteil einer unmittelbaren Verfügbarkeit sowie Zugänglichkeit bietet und durch die geringere Applikationshäufigkeit mit einer niedrigeren Behandlungslast einhergeht;	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• zukünftig in früheren Therapielinien aufgrund des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils einen idealen Kombinationspartner darstellt. <p>In der Gesamtschau ergibt sich für Loncastuximab tesirin durch die Adressierung des hohen therapeutischen Bedarfs sowie die dargelegten klinischen und therapeutischen Vorteile in der repräsentativen Zulassungspopulation, für die nur noch wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH geht im nachfolgenden spezifischen Teil der vorliegenden Stellungnahme auf die folgenden Aspekte bzw. Kritikpunkte des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung ein:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zweckmäßige Vergleichstherapie2. Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation3. Berechnung der Jahrestherapiekosten zu Loncastuximab tesirin	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie LOTIS-2 vor.</p> <p>Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie LOTIS-2 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Loncastuximab tesirin als Monotherapie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.7 Absatz 2	<p>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nutzenbewertung des IQWiG:</p> <p><i>„Abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend Tabelle 2 benennt der pU in Modul 3A des Dossiers für die gesamte Zulassungspopulation, das heißt ohne Differenzierung zwischen den beiden Fragestellungen, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands mit den Komparatoren Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T)-Therapie (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel), allogene Stammzelltransplantation, autologe Stammzelltransplantation, Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen</u></p> <p>Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) an das IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung übermittelte zVT differenziert die</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungspopulation von Loncastuximab tesirin (r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (2)) anhand der Eignung für eine Hochdosistherapie (1):</p> <p>1. <u>„Erwachsene mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt:</u></p> <p><i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Tisagenlecleucel</i> ○ <i>Axicabtagen-Ciloleucel</i> ○ <i>einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</i> ○ <i>einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</i> <p>2. <u>Erwachsene mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt:</u></p> <p><i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</i></p>	<p>e) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tisagenlecleucel, – Axicabtagen-Ciloleucel, – einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) <i>oder</i> - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) <i>oder</i> - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>CEOP</i> ○ <i>Dosisadjustiertes EPOCH</i> ○ <i>Polatuzumab + Bendamustin + Rituximab</i> ○ <i>Tafasitamab + Lenalidomid</i> ○ <i>Monotherapie Pixantron</i> ○ <i>Bestrahlung</i> ○ <i>Best-Supportive-Care“</i> <p>Dies weicht vom Vorgehen des G-BA zur bis dahin aktuellsten zVT-Bestimmung unter Berücksichtigung des BSG-Urteils im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) ab, in welchem eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands festgelegt wurde (30):</p> <p>„Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),</i> • <i>dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),</i> 	<p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,</p> <p>– einer Induktionstherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) <i>oder</i> - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) <i>oder</i> - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) <p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p> <p>f) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid),</i> • <i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen),</i> • <i>Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt),</i> • <i>Monotherapie Pixantron,</i> • <i>Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B),</i> • <i>Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL und FL3B),</i> • <i>Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Personen mit DLBCL und PMBCL),</i> • <i>Bestrahlung,</i> • <i>Stammzelltransplantation (autolog oder allogene),</i> • <i>oder Best-Supportive-Care;</i> <p><i>unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.“</i></p>	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, – Tafasitamab + Lenalidomid, – Monotherapie Pixantron, – Bestrahlung <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie LOTIS-2 vor.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Unterscheidung der Patienten für eine Hochdosistherapie oder fehlende Eignung dieser war in der patientenindividuellen Therapie ohne Bildung von expliziten Teilpopulationen abgebildet. Eine Differenzierung nach Patienten mit Eignung für eine Hochdosistherapie (Fragestellung 1) und Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind (Fragestellung 2), konnte folglich bei der Dossiererstellung nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Der Differenzierung bzw. Behandlung der Patientenpopulation in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie wird seitens der Swedish Orphan Biovitrum GmbH, analog zur Beschreibung in Modul 3A – Abschnitt 3.1, zugestimmt. Allerdings sieht die Swedish Orphan Biovitrum GmbH bei der vom G-BA bestimmten zVT in Fragestellung 2 nicht alle Wirkstoffe als adäquat an, sodass die Konkretisierungen und Abweichungen nachfolgend beschrieben werden.</p> <p>Für Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind, stellt eine Behandlung mit einem kurativen Therapieziel den Standard im AWG dar (6, 8). Der G-BA bestimmte für diese Patientengruppe eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der CAR-T-Therapien Tisagenlecleucel (Kymriah®) und Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) sowie einer autoSZT und alloSZT.</p>	<p>Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studie LOTIS-2 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Loncastuximab tesirin als Monotherapie bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien nicht belegt.</p> <p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind, hat sich durch die Zulassung der Therapien Pola-BR und Tafa-Len ein neuer Therapiestandard etabliert (6, 8). Dies spiegelt sich auch konsistent in den aktuellen Empfehlungen beider deutschen Leitlinien wider, in welchen Pola-BR und Tafa-Len mit Empfehlungsgrad A (Zweitlinientherapie) bzw. mit starkem Expertenkonsens (Therapie des ≥ 2. Rezidivs) empfohlen werden (6, 8).</p> <p>Ältere Chemotherapien ohne Rituximab sind im Vergleich zu den verfügbaren neuen Therapiekonzepten als nicht gleichermaßen zweckmäßig im Behandlungsalgorithmus zu beurteilen. Ein potenzieller Einsatz dieser Therapien steht folglich nicht in Konkurrenz in den jeweiligen Therapielinien, in welchen vor allem die neuartigen und innovativen Therapieoptionen indiziert sind. Folglich sind die Chemotherapiekonzepte ohne Rituximab im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht als adäquate zVT im AWG anzusehen.</p> <p>Eine Bestrahlung ist im AWG primär im Rahmen der Erstlinientherapie indiziert bzw. bei lokalisierter Erkrankung bei Auftreten eines Rezidivs. Der Empfehlungsgrad im rezidierten und refraktären Krankheitsstadium ist verglichen zu den medikamentösen Behandlungsempfehlungen als schwach einzustufen (8). Auch eine Behandlung mit Best-Supportive-Care kommt für die potenziell mit Loncastuximab tesirin behandelbaren Patienten als geeignete zVT nicht infrage.</p>	<p>Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Weiter sind in der vorliegenden Indikation die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin,</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Prednison) sowie EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) zugelassen. Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ging hervor, dass die genannten Kombinationschemotherapien keinen relevanten Stellenwert in der vorliegenden Therapiesituation aufweisen - insbesondere da die genannten Kombinationstherapien bzw. die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits zuvor innerhalb der Therapiesequenz eingesetzt worden sind. Die genannten Kombinationstherapien werden nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aufgrund der vornehmlich palliativen Therapiesituation kann bei Patientinnen und Patienten nach mehr als zwei systemischen Vortherapien auch die Durchführung einer palliativ intendierten Bestrahlung eine Behandlungsoption darstellen. Vor dem Hintergrund, dass laut Ausführungen der klinischen Experten die Behandlung mit einer alleinigen Best-Supportive-Care nur für sehr wenige Patientinnen und Patienten – vornehmlich Patientinnen und Patienten mit sehr hohem Alter - im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommt, wird eine alleinige Best-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH sind daher folgende Wirkstoffe von der zVT für die Fragestellungen 1 und 2 zur Behandlung von r/r DLBCL- und HGBL-Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Behandlung umfasst:</p> <p>1. <u>Erwachsene mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt:</u></p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tisagenlecleucel ○ Axicabtagen-Ciloleucel ○ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie ○ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie 	<p>Supportive-Care nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><u>Zu Patientengruppe a)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sowie einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. <u>Erwachsene mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt:</u></p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none">○ Polatuzumab + Bendamustin + Rituximab○ Tafasitamab + Lenalidomid	<p><u>Zu Patientengruppe b)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.8 Tabelle 1	<p>2. Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG weist in der zusammenfassenden Tabelle zur Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation hin, dass im Modul 3A des bewerteten Dossiers keine spezifischen Angaben für die Fragestellung 1 und 2 vorliegen („Die Unterteilung nach Fragestellung erfolgte nach Einreichung des Dossiers, sodass in Modul 3A keine Angaben dazu vorliegen.“).</p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p> <p>Da zum Zeitpunkt der Dossiererstellung inklusive eines vorherigen G-BA Beratungsgesprächs die Unterteilung der zVT noch nicht bekannt war (31), wurde die GKV-relevante Zielpopulation im Dossier nicht nach einer Eignung für eine Hochdosistherapie unterteilt, sondern für die gesamte Zulassungspopulation dargestellt. Im Folgenden werden daher die Anteile bzw. die Aufteilung der Patientenzahlen auf die beiden Fragestellungen nachgereicht.</p> <p>Der Terminus einer Eignung für eine Hochdosistherapie leitet sich aus dem zuvor verwendeten Terminus „transplantations-fähig“ ab und bezieht sich auf die Patienten, welche generell für eine Transplantation (SZT oder CAR-T) infrage kommen (8). Die Onkopedia-</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leitlinie unterteilt nach kurativen Therapieansätzen („Hochdosistherapie“) und palliativen Behandlungsansätzen für nicht hochdosisfähige Patienten (6).</p> <p>Zur Bestimmung der Anteile der Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind, wurde eine strukturierte Recherche durchgeführt. Gisselbrecht et al. (2018) geben an, dass nur 50 % der Patienten mit r/r DLBCL für eine SZT geeignet sind (14). Patienten ohne Eignung für eine SZT können potenziell jedoch aufgrund eines besseren Sicherheitsprofils für eine CAR-T-Therapie infrage kommen (13). Eine CAR-T-Therapie kann im Vergleich zu einer SZT auch noch bei älteren Patienten (> 75 Jahre) oder auch einem eingeschränkten Allgemeinzustand angewendet werden. Während somit alle Patienten, die für eine SZT infrage kommen auch eine CAR-T-Therapie erhalten können, kommen Patienten mit Eignung für eine CAR-T-Therapie nicht zwangsläufig auch für eine SZT infrage.</p> <p>Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine einheitlichen Eignungskriterien für eine CAR-T-Therapie vor. Verschiedene Real-World-Studien lehnten die Eignung der Patienten an die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel; Yescarta®) und JULIET (Tisagenlecleucel; Kymriah®) an. Demnach wären 32–57 % der Patienten in der klinischen Versorgung in den USA für eine CAR-T-Therapie geeignet. Der Hauptgrund für eine Nicht-Eignung bestand in der Notwendigkeit eines unmittelbaren</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsbeginns (13, 32, 33).</p> <p>Gemessen an den eng gefassten Einschlusskriterien der Zulassungsstudien werden jedoch viele Patienten als ungeeignet eingestuft, obwohl eine CAR-T-Therapie im Versorgungsalltag indiziert gewesen wäre bzw. müssten als ungeeignet eingestuft werden, da die Patienten eine CAR-T-Therapie erhalten haben (33). So zeigte sich in einer retrospektiven Auswertung an 17 Institutionen in den USA, dass 43 % aller Patienten, die eine Leukapherese und Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, für die Zulassungsstudie ZUMA-1 nicht geeignet gewesen wären (33). Die französische Behörde Haute Autorité de Santé (HAS) schätzt, dass ungefähr 60 % der Patienten einen ausreichenden Gesundheitszustand und Lebenserwartung aufweisen, um eine CAR-T-Therapie durchzuführen (34). In der Zweitlinie würde der Anteil bis zu 65 % der Patienten, die innerhalb von 12 Monaten ein Progress unter einer Chemoimmuntherapie erleiden, betragen (35). Basierend auf einer Auswertung zum Patientenzugang zu CAR-T-Therapien in Österreich wären von 89 r/r DLBCL-Patienten nach Zweitlinientherapie 51 Patienten für eine CAR-T Therapie geeignet. Dies entspricht einem Anteil von 63 % (51/89) (15).</p> <p>Aus den ermittelten Anteilswerten kann eine Spanne zwischen 50–63 % an Patienten mit Eignung für eine Hochdosistherapie ermittelt werden. Als Untergrenze wird mit 50 % der Anteil an Patienten</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angesetzt, welcher für eine SZT geeignet ist (14). Als Obergrenze wird die Auswertung aus Österreich herangezogen, nach welcher 63 % der r/r DLBCL-Patienten für eine CAR-T-Therapie infrage kommen (15). Im Versorgungsalltag wird eine Eignung für eine Hochdosistherapie nicht anhand von einzelnen Parametern sowie nicht anhand der restriktiven Einschlusskriterien der Zulassungsstudien bestimmt. Vielmehr wird die Eignung anhand einer gesamtheitlichen Beurteilung aller vorliegenden Patienteninformationen/-historie durch die Ärzte vorgenommen. Folglich wird der Anteil für eine Eignung einer Hochdosistherapie durch den oberen Anteilswert der gebildeten Spanne (63 %) als valider abgebildet angesehen, da zudem Patienten ohne Eignung für eine SZT noch für eine CAR-T-Therapie geeignet sein können.</p> <p>Bei Anwendung einer Spanne von 50–63 % mit Eignung für eine Hochdosistherapie bzw. 37–50 % ohne Eignung für eine Hochdosistherapie auf die im Dossier hergeleitete GKV-relevante Zielpopulation in Höhe von 1.359 bis 1.903 Patienten, ergibt sich folgende Aufteilung auf die beiden Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fragestellung 1: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>680 bis 1.199 GKV-relevante Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 2: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt: <p>680 bis 704 GKV-relevante Patienten</p> <p>Zusammenfassend ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei der Untergrenze der Spanne zu Fragestellung 1 um eine Unterschätzung der Patientenzahlen handelt. Die untere Spanne basiert auf einer Eignung für eine SZT, wobei die Patienten ohne Eignung für eine SZT jedoch noch für eine CAR-T-Therapie infrage kommen können. Da die Patienten im klinischen Alltag, sofern möglich, einer CAR-T-Therapie zugeführt werden und die Eignungskriterien der Zulassungsstudien enger gefasst sind als im klinischen Alltag, ist die tatsächliche Zielgröße besser durch die obere Spanne abgebildet. Im Umkehrschluss sind die Zahlen der Fragestellung 2 damit als Überschätzung anzusehen.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die für die Patientengruppen a) und b) vorgelegten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet sind. Dies resultiert bezüglich der Untergrenze für Patientengruppe a) bzw. der Obergrenze für Patientengruppe b) daraus, dass die Angaben einer die Zweitlinientherapie – also eine vorherige Therapielinie - adressierenden Übersichtsarbeit entstammen. Für die Obergrenze für Patientengruppe a) bzw. der Untergrenze für Patientengruppe b) wurde auf Angaben zum Patientenzugang zu CAR-T-Zelltherapien in Österreich abgestellt. Bezüglich dieses Anteilswerts kann eine Unterschätzung vorliegen, da für Deutschland entsprechend höhere Anteilswerte ermittelt wurden. Des Weiteren findet das HGBL bei der Ermittlung der Anteilswerte keine Berücksichtigung.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.10 Absatz 6	<p>3. Berechnung der Jahrestherapiekosten zu Loncastuximab tesirin</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des IQWiG: <i>„Für Loncastuximab tesirin zieht der pU zur Bestimmung der Behandlungsdauer die pivotale Zulassungsstudie LOTIS-2 heran, worin die Patientinnen und Patienten durchschnittlich 4,5 Zyklen Loncastuximab tesirin bezogen auf 1 Behandlungsjahr erhielten. Er weist zusätzlich auch 17,4 Zyklen bezogen auf eine Behandlung über das gesamte Jahr aus. Da in der Fachinformation von Loncastuximab tesirin [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Nachfolgend werden für Loncastuximab tesirin ausschließlich die Angaben des pU zur Behandlungsdauer über das gesamte Jahr dargestellt und bewertet.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u> Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH sieht die Berechnung der Jahrestherapiekosten im Falle von Loncastuximab tesirin auf ein Kalenderjahr sowie die Vorgehensweise der alleinigen Darstellung</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dieser Therapiekosten im Rahmen der Nutzenbewertung des IQWiG als nicht sachgerecht an.</p> <p>In der spezifischen Therapiesituation ist die Versorgungsrealität sowie die klinische Praxis zu berücksichtigen, zumal die klinischen Studien des Entwicklungsprogramms zu Loncastuximab tesirin verdeutlichen, dass die Betrachtungsweise der Behandlungsdauer auf ein ganzes Jahr eine erhebliche Überschätzung darstellt. Unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, der bereits starken Vorbehandlung einschließlich damit einhergehender Verschlechterung der Prognose und einer bei refraktärer bzw. rezidivierter Erkrankung medianen Lebenserwartung von nur noch etwa sechs Monaten (6, 12), kann die durchschnittliche Behandlungsdauer in der Studie LOTIS-2 mit durchschnittlich 4,5 Zyklen auf die Versorgungsrealität als übertragbar angesehen werden. Eine Therapiedauer von einem Jahr gemäß G-BA Modulvorlage, d. h. 17,4 Behandlungszyklen, stellt eine erhebliche Überschätzung dar und wird in der klinischen Praxis deutlich niedriger liegen.</p> <p>Somit ergeben sich für Loncastuximab tesirin unter Berücksichtigung einer versorgungsnahen Zyklenanzahl von 4,5 Zyklen Jahrestherapiekosten in Höhe von 143.639,80 €.</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2023).</p> <p>Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Loncastuximab tesirin (DLBCL und HGBL). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A23-45. Version: 1.0. IQWiG-Berichte – Nr. 1613. [online]. Stand: 11.08.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6665/2023-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Loncastuximab-tesirin_D-936.pdf [Zugriff: 22.08.2023]. 2023.
2. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. [online]. Stand: 03.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 31.03.2023]. 2023.
3. ADC Therapeutics S.A. ClinicalTrials.gov: NCT03589469. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (LOTIS-2) [online]. Stand: 22.08.2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03589469> [Zugriff: 06.03.2023]. 2022.
4. ADC Therapeutics. CLINICAL STUDY REPORT: ADCT-402-201. A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). Final Report. Stand: 11.04.2023. 2023.
5. Li, S., Young, K. H., Medeiros, L. J. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology 2018; 50(1): 74-87.
6. Lenz, G., Chapuy, B., Glaß, B., Keil, F., Klapper, W. et al. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 01.08.2022]. 2022.
7. Gouveia, G. R., Siqueira, S. A., Pereira, J. Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. Rev Bras Hematol Hemoter 2012; 34(6): 447-51.
8. Borchmann, P., Skoetz, N. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten - Version 1.0 - AWMF-Registernummer: 018/038OL [online]. Stand: 10.2022. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Language_version_1.0.pdf [Zugriff: 16.11.2022]. 2022.
9. Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepage, G., Plantier, I. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010; 116(12): 2040-2045.
10. Sarkozy, C., Sehn, L. H. Management of relapsed/refractory DLBCL. Best Pract Res Clin Haematol 2018; 31(3): 209-216.
11. Sehn, L. H., Gascoyne, R. D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood 2015; 125(1): 22-32.
12. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130(16): 1800-1808.

13. Vic, S., Lemoine, J., Armand, P., Lemonnier, F., Houot, R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. *Eur J Cancer* 2022; 175: 246-253.
14. Gisselbrecht, C., Van Den Neste, E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018; 182(5): 633-643.
15. Hopfinger, G., Rupp, B., Greil, R. Barriers to patient access of CAR T cell therapies in Austria. *memo - Magazine of European Medical Oncology* 2023; 16(1): 79-90.
16. Kompetenznetz Maligne Lymphome. CAR-T-Zell-Therapie. [online]. Stand: 2020. URL: https://lymphome.de/fileadmin/Media/service/mediathek/Methoden/WEB_CAR-T-ZELL_Methodenflyer_271020.pdf [Zugriff: 17.11.2022]. 2020.
17. Wolff, D., Zeiser, R., Scheid, C., Luft, T., Mielke, S. et al. Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 01.2023. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@_@guideline/html/index.html [Zugriff: 09.03.2023]. 2023.
18. Zeiser, R., Wolff, D., Scheid, C., Luft, T., Greinix, H. et al. Graft-versus-Host Erkrankung, akut. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 07.2022. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@_@guideline/html/index.html [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.
19. Caimi, P. F., Ai, W., Alderuccio, J. P., Ardeschna, K. M., Hamadani, M. et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(6): 790-800.
20. Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J. et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(1): 31-42.
21. Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P. et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 45-56.
22. Salles, G., Duell, J., González Barca, E., Tournilhac, O., Jurczak, W. et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(7): 978-988.
23. Sehn, L. H., Herrera, A. F., Flowers, C. R., Kamdar, M. K., McMillan, A. et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38(2): 155-165.
24. Argnani, L., Broccoli, A., Pellegrini, C., Fabbri, A., Puccini, B. et al. Real-world Outcomes of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Polatuzumab Vedotin-based Therapy. *HemaSphere* 2022; 6(12): e798.
25. Hamadani, M., Liao, L., Howarth, A., Flores, C. Real-World Outcomes in Relapsed/Refractory DLBCL Patients Who Received Polatuzumab Vedotin PLUS Bendamustine and Rituximab or Tafasitamab Plus Lenalidomide By Line of Therapy. [online]. Stand: 11.12.2022. URL: <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper167753.html> [Zugriff: 27.12.2022]. 2022.

26. Qualls, D., Buege, M. J., Dao, P., Caimi, P. F., Rutherford, S. C. et al. Tafasitamab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (R/R LBCL): Real World Outcomes in a Multicenter Retrospective Study. *Blood* 2022; 140(Supplement 1): 787-789.
27. ADC Therapeutics. LOTIS-2: Section-14-updated-tables-and-figures-batch-1-2021. Stand: 10.2021. 2021.
28. Caimi, P. F., Ai, W. Z., Alderuccio, J. P., Ardeshna, K. M., Hamadani, M. et al. LONG-TERM RESPONSES WITH LONCASTUXIMAB TESIRINE: UPDATED RESULTS FROM LOTIS-2, THE PIVOTAL PHASE 2 STUDY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. *Hematological Oncology* 2023; 41(S2): 209-212.
29. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Patientenpass Zynlonta. [online]. Stand: 03.2023. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/schulungsmaterial/Zynlonta-Schulungsmaterial_Version-1.0_Patientenpass.pdf?__blob=publicationFile&v=2 [Zugriff: 27.08.2023]. 2023.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien). [online]. Stand: 06.04.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5950/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867.pdf [Zugriff: 18.04.2023]. 2023.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2022-B-127. Loncastuximab-Tesirin zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligem B-Zeii -Lymphoms (DLBCL). Stand: 12.09.2022. 2022.
32. Smith, S. D., Reddy, P., Sokolova, A., Chow, V. A., Lynch, R. C. et al. Eligibility for CAR T-cell therapy: An analysis of selection criteria and survival outcomes in chemorefractory DLBCL. *Am J Hematol* 2019; 94(4): E117-e116.
33. Nastoupil, L. J., Jain, M. D., Feng, L., Spiegel, J. Y., Ghobadi, A. et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol* 2020; 38(27): 3119-3128.
34. Haute Autorité de Santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. AVIS. 24 MARS 2021. tisagenlecleucel. KYMRIA[®] 1,2 x 10⁶ – 6 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion. Réévaluation. Stand: 24.03.2021. 2021.
35. Puckrin, R., Stewart, D. A., Shafey, M. Real-World Eligibility for Second-Line Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Large B Cell Lymphoma: A Population-Based Analysis. *Transplant Cell Ther* 2022; 28(4): 218.e1-218.e4.

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	28. August 2023
Stellungnahme zu	Loncastuximab tesirin (Zylonta®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Januar 2023 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Loncastuximab tesirin (Zylonta®) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1613) (1).</p> <p>Die Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht Nr. 1613 bezieht sich auf das Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären (r/r) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) bei Erwachsenen nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien.</p> <p>Der G-BA hat für diese Nutzenbewertung das Anwendungsgebiet abhängig davon, ob der Patient noch für eine Hochdosistherapie (HD-Therapie) infrage kommt oder nicht, in zwei Fragestellungen unterteilt (2).</p> <p>Für die 1. Fragestellung (Patienten, die für eine HD-Therapie infrage kommen) bestimmt der G-BA folgende Therapieoptionen als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tisagenlecleucel• Axicabtagen-Ciloleucel• Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer HD-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer HD-Therapie mit allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <p>Für die 2. Fragestellung (Patienten, die nicht für eine HD-Therapie infrage kommen) bestimmt der G-BA folgende Therapieoptionen als Optionen der zVT im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes:</p> <ul style="list-style-type: none">• CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)• dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison)• Pola-BR (Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab)• Tafa-Len (Tafasitamab + Lenalidomid)• Monotherapie Pixantron• Bestrahlung• BSC (Best-Supportive-Care) <p>Im Dossier wurde vom pU zur Ableitung des Zusatznutzen die 1-armige Studie LOTIS 2 herangezogen, welche auch der Zulassung zugrunde liegt. Vergleichende Daten zeigt der pU nicht in seinem Dossier.</p> <p>Das IQWiG hat die vom pU vorgelegte Evidenz insbesondere aus methodischen Gründen als ungeeignet eingestuft und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt kommt das IQWiG zum Schluss, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gibt.</p> <p>AbbVie möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiGs insbesondere hinsichtlich der durch den G-BA festgelegten zVT Stellung nehmen.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position von AbbVie:</p> <p>Wie in der Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-867) in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet hat der G-BA auch in diesem Verfahren die zVT nach Einsendung des Dossiers durch den pU geändert. Anders als im Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel und der Beratung durch den G-BA zum vorliegenden Verfahren hat der G-BA folgende Veränderungen an der zVT vorgenommen (3, 4):</p> <ul style="list-style-type: none">• Unterteilung der Fragestellung in zwei Untergruppen entsprechend der Eignung der Patienten für eine HD-Therapie• Wechsel von einer „patientenindividuellen Therapie“ zu einer „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ <p>AbbVie möchte im Folgenden zum Ablauf der zVT-Änderung sowie der neuen zVT selbst Stellung nehmen.</p> <p>Änderung der zVT nach Einreichung des Dossiers durch den pU</p> <p>Da es sich beim vorliegenden Anwendungsgebiet um ein sehr innovatives und dynamisches Therapiegebiet mit einigen Neuzulassungen handelt, ist es nachvollziehbar, dass die zVT entsprechend aktualisiert werden muss. Auch wenn im Fall von Loncastuximab tesirin vom pU keine vergleichende Studie vorgelegt wurde, wäre es aus Sicht von AbbVie generell wünschenswert, wenn dies in einer vorausschauenden sowie transparenten Weise erfolgen würde und nicht wie zum wiederholten Male erst nach Einsendung des Dossiers durch den pU.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin unter den Auswirkungen Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Planung klinischer Studien sowie die Erstellung eines Nutzendossiers erfordert viele Ressourcen und nimmt viel Zeit in Anspruch. Die Änderung der zVT nach Einsendung des Dossiers macht es unmöglich, die passenden klinische Daten zu generieren sowie ein Dossier vorzubereiten, welches die aktuelle Fragestellung bzw. zVT mit der besten Evidenz zum Nutzen des Medikaments für den Patienten adressiert. Das späte Anpassen der zVT kann somit dazu führen, dass die Nutzenbewertung nicht basierend auf der besten Evidenz erfolgt. Dies kann aus Sicht aller Beteiligten nicht im Sinne einer effizienten Nutzenbewertung sein. Zudem stellt die späte Anpassung der zVT die Relevanz von Beratungsgesprächen infrage, die ja eigentlich dabei helfen sollten, die Evidenzbasis sowie das Dossier optimal auf die Fragestellung und zVT auszurichten.</p> <p>Einteilung der Fragestellung entsprechen HD-Eignung der Patienten</p> <p>Der G-BA unterteilt in seiner aktuellen zVT das Anwendungsgebiet in zwei Fragestellungen und wählt dabei als Unterscheidungsmerkmal die HD-Eignung der Patienten. Entsprechend der Angaben in der Nutzenbewertung nimmt der G-BA an, dass für Patienten, die für eine HD-Therapie infrage kommen, eine Therapie mit kurativer Intention angezeigt ist (1). Für Patienten, die nicht mehr für eine HD-Therapie infrage kommen, sieht der G-BA hingegen eine Therapie mit kurativer Intention nicht mehr angezeigt. AbbVie sieht dieses Vorgehen für das vorliegende Anwendungsgebiet aufgrund mehrerer Gründe kritisch.</p> <p>Für die Einschätzung der HD-Eignung eines Patienten gibt es derzeit keine einheitliche Definition (5). Ohne diese ist es schwierig anhand von Patienten- und Krankheitscharakteristika einer gegebenen</p>	<p>zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.</p> <p>In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Loncastuximab tesirin eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Zudem ging aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen; diesbezüglich liegen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienpopulation eine allgemein akzeptierte Unterteilung entsprechend HD-Eignung für die Nutzenbewertung vorzunehmen.</p> <p>Weiterhin ist anzumerken, dass für die Eignung von Patienten für eine HD-Therapie und eine Therapie mit chimären Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zellen keine deckungsgleichen Kriterien gelten (6). Patienten, die nicht HD-geeignet sind, können unter Umständen für eine CAR T-Zelltherapie infrage kommen. Entsprechend schränken die Fachinformationen der zugelassenen CAR T-Zelltherapien das Anwendungsgebiet nicht auf HD-geeignete Patienten ein (7-9). Auch für solche Patienten stellt die CAR T-Zelltherapie eine wichtige potenziell kurative Option dar, die in der Aufteilung der Fragestellungen nicht abgebildet ist.</p> <p>Auch die Empfehlungen der deutschen Leitlinie sehen ab dem 2. Rezidiv keine Einschränkung von CAR T-Zelltherapien entsprechend einer HD-Eignung vor und empfehlen ab dem 2. Rezidiv unabhängig von HD-Eignung primär den Einsatz von CAR T-Zelltherapien zu prüfen (5, 10). Schließlich hat auch der G-BA in seinen Beschlüssen zu den CAR T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel den jeweiligen Zusatznutzen unabhängig von der HD-Eignung der Patienten ausgesprochen (11, 12). Zudem kommt eine allo- bzw. auto-SZT aufgrund der starken Morbidität und relativ hohen Mortalität ab der dritten Therapielinie im DLBCL nur noch für einen Bruchteil der Patienten infrage und wird entsprechend aktuellen Analysen der Versorgungssituation ab der Drittlinie nur noch selten eingesetzt (13, 14). Die aktuelle Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sieht für die 3. Therapielinie im DLBCL sogar gar keine allo- bzw. auto-SZT vor, sondern empfiehlt den Einsatz von T-Zell basierten Therapien (CAR T-Zelltherapien oder bispezifischen Antikörper) sowie</p>	<p>gemäß S3-Leitlinie distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Gemäß S3-Leitlinie liegen diesbezüglich distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften erfolgt eine entsprechende Differenzierung zwischen Therapieoptionen in kurativer und nicht-kurativer Intention. Diesbezüglich ging zudem aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass in der klinischen Praxis im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, für die Bestimmung der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht-T-Zell basierten Therapien (Loncastuximab tesirin und Selinexor) (15).</p> <p>Zusammen genommen ist die Unterteilung der zVT in zwei Fragestellungen entsprechend der HD-Eignung nicht adäquat. Aus Sicht von AbbVie kommen die CAR T-Zelltherapien auch als zVT-Option für Patienten der Fragestellung 2 infrage, da gemäß Zulassung, Leitlinienempfehlungen sowie Nutzenbewertungen der Einsatz von CAR T-Zelltherapien nicht durch die HD-Eignung des Patienten bestimmt wird. Da Lisocabtagen maraleucel auch für die vorliegenden Indikation zugelassen ist, von den aktuellen Leitlinien empfohlen wird und vergleichbare Effekte zu den vom G-BA gelisteten CAR T-Zelltherapien zeigt, sollte Lisocabtagen maraleucel als weitere Option einer CAR T-Zelltherapie der zVT hinzugefügt werden (7, 10). Mit der Zulassung von Glofitamab und der positiven Empfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zu Epcoritamab, steht den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nun auch die neue Wirkstoffklasse der bispezifischen Antikörper als Therapieoption zur Verfügung, die den nach wie vor hohen medizinischen Bedarf im Therapiegebiet adressiert (16, 17). Mit Hinblick auf eine zukünftige Anpassung sollten somit auch die bispezifischen Antikörper als zVT-Option berücksichtigt werden.</p> <p>Aktuelle zVT spiegelt die Versorgungssituation nur unzureichend wider</p> <p>Aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts (BSG) vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) hat der G-BA Therapien, welche nicht explizit für die Indikation zugelassen sind (off-label), nicht mehr als zVT-Option in Betracht gezogen. Das am 27.07.2023 in Kraft getretene Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen in Abhängigkeit der Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation zu differenzieren.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tisagenlecleucel, – Axicabtagen-Ciloleucel, – einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) <i>oder</i> - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) <i>oder</i> - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) <p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,</p> <ul style="list-style-type: none"> – einer Induktionstherapie mit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(ALBVVG) ermöglicht es dem G-BA wieder relevante off-label Therapien als zVT-Option zu bestimmen (18). Die Anpassung der zVT zur vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte jedoch im Juni 2023 und somit vor Inkrafttreten ALBVVG und beinhaltet daher keine off-label Therapieoptionen.</p> <p>Off-label Therapien nehmen in der Versorgung des DLBCL eine relevante Rolle ein, daher führt eine Nichtberücksichtigung dieser Therapien dazu, dass die aktuelle zVT die Versorgungssituation der Patienten nur unvollständig darstellt. So beinhaltet bspw. die derzeitige zVT keine Chemoimmuntherapien bestehend aus verschiedenen Kombinationen von Rituximab mit Chemotherapien, welche in der Behandlung insbesondere der Patienten ab der 3. Therapielinie im DLBCL eine versorgungsrelevante Rolle einnehmen (13, 14). Dementsprechend wird der Einsatz dieser Therapien (bspw. Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin [RGemOx]) explizit von den deutschen Leitlinien empfohlen (5, 10). Auch gängige Induktionstherapien (R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-DHAP etc.) vor einer SZT bestehen aus Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien und werden entsprechend von den Leitlinien explizit empfohlen. Der G-BA sieht in Fragestellung 1 lediglich MINE als einzige Option für eine Induktionstherapie vor. Diese Therapie wird weder in den Leitlinien erwähnt, noch spielt sie in der Versorgung eine relevante Rolle (13). Auch dies verdeutlicht, dass die Nichtberücksichtigung der off-label Therapien im DLBCL die Versorgungssituation nicht angemessen wiedergibt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) <i>oder</i> - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) <i>oder</i> - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, – Tafasitamab + Lenalidomid, – Monotherapie Pixantron, – Bestrahlung

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von AbbVie sollte die zVT die Therapielandschaft in der Versorgung widerspiegeln. Eine Nichtberücksichtigung von off-label Therapien in der zVT führt insbesondere im DLBCL dazu, dass viele in der Versorgungsrealität der Patienten relevanten Therapien unberücksichtigt bleiben. Da auch Komparatoren in klinischen Studien anhand der Versorgungsrelevanz ausgewählt werden, führt die Nichtberücksichtigung von off-label Therapien im DLBCL auch dazu, dass ein relevanter Teil der vorhandenen sowie laufenden klinischen Studie (darunter auch randomisiert kontrollierte Studien) im Therapiegebiet nicht mehr als robuste direkt-vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung im DLBCL verwendet werden könnten.</p> <p>AbbVie würde es daher begrüßen, wenn der G-BA nach Inkrafttreten des ALBVVGs relevante off-label Therapien wieder als zVT-Optionen berücksichtigen würde. Insbesondere Rituximab-haltige Chemoimmuntherapien (bspw. RGenOx, BR) sollten aufgrund ihrer hohen Versorgungsrelevanz in der zVT enthalten sein.</p>	<p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2023). *Loncastuximab (DLBCL und HGBL) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Zugriff 18.08.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6665/2023-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Loncastuximab-tesirin_D-936.pdf
2. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). (2023). *Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie*. Zugriff 17.08.2023 von <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/955/-zweckmaessige-vergleichstherapie>
3. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). (2023). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien)*. Zugriff 17.08.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9410/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen_maraleucel_D-867_TrG.pdf
4. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. (2023). *Loncastuximab tesirin (Zynlonta®) Modul 3A Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie*. Zugriff 17.08.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6659/2023_05_12_Modul3A_Loncastuximab_tesirin.pdf
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). (2022). *Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL*. Zugriff 17.08.23 von https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
6. Vic S, Lemoine J, Armand P, Lemonnier F, Houot R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. *Eur J Cancer*. 2022;175:246-53.
7. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. (2023). *Fachinformation: Lisocabtagen maraleucel, Breyanzi®*. Zugriff 18.08.2023 von <https://www.fachinfo.de/>
8. Kite Pharma EU B.V. (2022). *Fachinformation: Axicabtagen-Ciloleucel, Yescarta®*. Zugriff 18.08.2023 von <https://www.fachinfo.de/>
9. Novartis Europharm Limited. (2023). *Fachinformation: Tisagenlecleucel, Kymriah®*. Zugriff 17.08.2023 von <https://www.fachinfo.de/>
10. Georg Lenz BC, Bertram Glaß, Felix Keil, Wolfram Klapper, Maike Nickelsen, Heinz Schmidberger, Clemens A. Schmitt, Novak Urban, . (2022). *Onkopedia Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom*. Zugriff 18.08.2023 von <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
11. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). (2020). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)*. Zugriff 17.08.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBC D-530_BAnz.pdf

12. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). (2022). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom))* Zugriff 17.08.2024 von <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/833/>
13. Borchmann P, Heger JM, Mahlich J, Papadimitriou MS, Riou S, Werner B. Survival outcomes of patients newly diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma: real-world evidence from a German claims database. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(10):7091-101.
14. Daneels W, Rosskamp M, Macq G, Saadoon EI, De Geyndt A, Offner F, et al. Real-World Estimation of First- and Second-Line Treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Health Insurance Data: A Belgian Population-Based Study. *Front Oncol.* 2022;12:824704.
15. National Comprehensive Cancer Network. (2023). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 5.2023.* Zugriff 18.07.2024 von <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>
16. European Medicines Agency (EMA). (2023). *Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 17-20 July 2023* Zugriff 17.08.2023 von <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-17-20-july-2023>
17. Roche Registration GmbH. (2023). *Fachinformation Glofitamab, Columvi®.* Zugriff 17.08.2024 von <https://www.fachinfo.de/>
18. Bundesministerium für Gesundheit. (2023). *Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG).* Zugriff 17.08.2023 von <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/albvvg.html>

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	29.08.2023
Stellungnahme zu	Loncastuximab tesirin/Zynlonta®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Präambel:

Am 15.08.2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den IQWiG-Bericht – Nr. 1613 zu Loncastuximab tesirin gemäß §35a SGB V zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH entwickelt und vertreibt Arzneimittel zur Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer gemäß §19, Kap. 5 G-BA VerFO zu o.g. Nutzenbewertung Stellung.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde am 15. August 2023 die Nutzenbewertung des IQWiG zu Loncastuximab tesirin als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien, veröffentlicht.</p> <p>Im Rahmen des Bewertungsverfahrens hat der G-BA eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Dabei differenziert er zwei Patientenpopulationen innerhalb des Anwendungsgebietes basierend auf der Eignung für eine Hochdosistherapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen <p>Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tisagenlecleucel, • Axicabtagen-Ciloleucel, • einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tisagenlecleucel, – Axicabtagen-Ciloleucel, – einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) <i>oder</i> - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) <i>oder</i> - R-ICE (Rituximab, Ifosamid, Carboplatin, Etoposid)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <p>2. Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen.</p> <p>Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison), • dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison), • Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, • Tafasitamab + Lenalidomid, • Monotherapie Pixantron, • Bestrahlung und • Best-Supportive-Care [1] <p>Diese Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aus Sicht von Novartis nicht nachvollziehbar. Die Therapie im genannten Anwendungsgebiet erfolgt patientenindividuell sehr unterschiedlich. Ein Therapiestandard ist derzeit nicht etabliert und die Einteilung in hochdosisfähige und nicht-hochdosisfähige Patienten spielt ab der</p>	<p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,</p> <ul style="list-style-type: none"> – einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) <i>oder</i> - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) <i>oder</i> - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) <p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Drittlinie eine untergeordnete Rolle. Dies spiegeln auch die aktuellen Fassungen der DGHO-, der NCCN- und der S3-Leitlinie wider [2-4], die die Unterteilung in hochdosisfähige und nicht-hochdosisfähige Patienten jeweils nur im ersten Rezidiv berücksichtigen. In späteren Linien sind weitere Faktoren, wie die Eignung für eine CAR T Zell-Therapie, die Eignung für eine allogene Stammzelltransplantation, die Vortherapie, der individuelle Krankheitsverlauf oder die molekulargenetischen Eigenschaften des Lymphoms für die Therapieentscheidung maßgeblich. Aus Sicht von Novartis ist daher die Aufteilung in zwei Patientenpopulationen in dieser komplexen Therapiesituation grundsätzlich nicht sachgerecht.</p> <p>Weiterhin berücksichtigt der G-BA für die Population der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine Hochdosistherapie <u>nicht</u> infrage kommen nicht die CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel. Dies widerspricht dem Zulassungsstatus der beiden Therapieoptionen sowie den aktuellen Leitlinienempfehlungen für die Therapie nach zwei oder mehr Linien. Laut DGHO-Leitlinie soll „bei Patienten ab dem 2. Rezidiv immer die Möglichkeit einer Behandlung mit CAR-T-Zellen geprüft werden.“ [3] Auch die S3-Leitlinie empfiehlt die CAR-T-Zelltherapie „Bei primär kurativer Therapieintention soll Patient*innen im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR T-Zelltherapie angeboten werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist.“ bei kurativer Therapieintention grundsätzlich ab der Drittlinie, unabhängig von der Eignung für eine Hochdosistherapie [2].</p>	<ul style="list-style-type: none">– Tafasitamab + Lenalidomid,– Monotherapie Pixantron,– Bestrahlung

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insofern sind aus Sicht von Novartis CAR-T-Zelltherapien unabhängig von der Eignung für eine Hochdosistherapie als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie anzusehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Loncastuximab tesirin (DLBCL und HGBL). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Projekt: A23-45, Version 1.0, Stand: 11.08.2023, IQWiG-Berichte – Nr. 1613. 2023 [abgerufen am 24.08.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6665/2023-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Loncastuximab-tesirin_D-936.pdf.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL. 2022 [abgerufen am 24.08.2023]. Abrufbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2022 [abgerufen am 24.08.2023]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas. Version 5.2023 - July 7, 2023. 2023 [abgerufen am 24.08.2023]. Abrufbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.

5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	31.08.2023
Stellungnahme zu	Loncastuximab tesirin / ZYNLONTA (DLBCL und HGBL)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und den personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.10	<p>Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>In der Nutzenbewertung werden für die folgenden beiden Patientenpopulationen folgende zweckmäßige Vergleichstherapien benannt:</p> <p><u>Population-1</u>: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine <u>Hochdosistherapie (HDT) infrage kommen</u> (DLBCL/HGBL 3L+ HDT)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tisagenlecleucel, ○ Axicabtagen-Ciloleucel, ○ einer Induktionstherapie (IDT) mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tisagenlecleucel, – Axicabtagen-Ciloleucel, – einer Induktionstherapie mit

	<p>HDT mit autologer Stammzelltransplantation (SZT) bei Ansprechen auf die IDT und</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ einer IDT mit MINE gefolgt von einer HDT mit allogener SZT bei Ansprechen auf die IDT. <p><u>Population-2</u>: Erwachsene mit R/R DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine <u>HDT nicht infrage kommen</u> (DLBCL/HGBL 3L+ non-HDT):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison), ○ dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison), ○ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ○ Tafasitamab + Lenalidomid, ○ Monotherapie Pixantron, ○ Bestrahlung und ○ Best-Supportive-Care. <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Auf Basis der Zulassung und der deutschen Leitlinien ergeben sich aus Sicht von Roche folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT):</p>	<ul style="list-style-type: none"> - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) <i>oder</i> - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) <i>oder</i> - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, <p>– einer Induktionstherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) <i>oder</i> - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) <i>oder</i> - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p>
--	---	--

Ad ZVT für Population-1 (DLBCL/HGBL 3L+ HDT)

Zusätzlich zu den genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien sollte auch Lisocabtagen-Maraleucel berücksichtigt werden (1–3).

Deshalb ergibt sich für Patienten mit R/R DLBCL ab der 3. Therapielinie, die für eine Hochdosistherapie in Frage kommen, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:
 - Tisagenlecleucel,
 - Axicabtagen-Ciloleucel,
 - **Lisocabtagen-Maraleucel**,
 - einer Induktionstherapie (IDT) mit MINE gefolgt von einer HDT mit autologer Stammzelltransplantation (SZT) bei Ansprechen auf die IDT und
 - einer IDT mit MINE gefolgt von einer HDT mit allogener SZT bei Ansprechen auf die IDT.

Ad ZVT für Population-2 (DLBCL/HGBL 3L+ non-HDT)

Für die Patientenpopulation “Erwachsene mit R/R DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine HDT nicht infrage kommen (DLBCL/HGBL 3L+ non-HDT)” ergeben sich aus dem Zulassungsstatus sowie den Empfehlungen in Leitlinien verschiedene Behandlungsoptionen, wobei ein klarer Standard nicht definiert ist. Vielmehr müssen hier patientenindividuell

- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
- Tafasitamab + Lenalidomid,
- Monotherapie Pixantron,
- Bestrahlung

Zudem wurde am 4. April 2022 die CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Vortherapien zugelassen. Für Lisocabtagen maraleucel wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 6. April 2023 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

In Deutschland wurde Lisocabtagen maraleucel 5 Monate nach der Zulassung zum 1. September 2022 erstmalig in den Verkehr gebracht. Somit steht diese CAR-T-Zelltherapie seit einer noch recht kurzen Zeit in der Versorgung zur Verfügung. Vor diesem Hintergrund, dass es sich bei Lisocabtagen maraleucel um eine noch recht neue Therapieoption handelt, wird diese CAR-T-Zelltherapie für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Patientinnen und Patienten, welche aufgrund ihres Krankheitsverlaufs oder Allgemeinzustandes für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, stellen laut Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw.

<p>Entscheidungen in Abhängigkeit der Vortherapie, der Biologie der Erkrankung, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes des Patienten getroffen werden. Dabei stehen zum Beispiel T-Zell vermittelte Therapien wie Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen-Maraleucel für alle Patienten ab der 3. Therapielinie zur Verfügung. Nach Empfehlungen der Leitlinien ist für alle Patienten ab dem 2. Rezidiv die Möglichkeit einer Behandlung mit Car-T-Zellen zu prüfen (1, 2). Eine Einschränkung des Anwendungsgebietes in Abhängigkeit einer Eignung der Patienten für eine Hochdosistherapie ist nicht gegeben (3–5). Als weitere T-Zell vermittelte Therapie steht seit kurzem auch der bispezifische Antikörper Glofitamab zur Verfügung (6). Neben zellulären Therapieansätzen benennen die Leitlinien auch die Chemoimmuntherapien R-GemOx (Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin), R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin), R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) sowie die Kombination von Polatuzumab Vedotin mit Rituximab und Bendamustin und von Tafasitamab mit Lenalidomid (1, 2). Diese werden in Leitlinien als Behandlungsoptionen genannt und entsprechen dem Versorgungsstandard.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ergibt sich für Patienten mit R/R DLBCL ab der 3. Therapielinie, die für eine <u>Hochdosistherapie nicht in Frage kommen</u>, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Axicabtagen-Ciloleucel, ○ Lisocabtagen-Maraleucel, ○ Tisagenlecleucel, ○ Glofitamab, ○ Polatuzumab Vedotin + Rituximab + Bendamustin, 	<p>Chemoimmuntherapien sowie neuere Substanzen Therapieoptionen dar.</p> <p>Bei den Wirkstoffen Glofitamab und Epcoritamab handelt es sich um Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Diese Wirkstoffe wurden erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 07.07.2023 sowie am 22.09.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Glofitamab und Epcoritamab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Weiter sind in der vorliegenden Indikation die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) sowie EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) zugelassen. Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ging hervor, dass die genannten Kombinationschemotherapien keinen relevanten Stellenwert in der vorliegenden Therapiesituation aufweisen - insbesondere da die genannten Kombinationstherapien bzw. die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits zuvor innerhalb der Therapiesequenz eingesetzt worden sind. Die genannten Kombinationstherapien werden nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
--	---

	<ul style="list-style-type: none">○ Tafasitamab + Lenalidomid,○ Monotherapie Pixantron,○ R-GemOx,○ R-DHAP,○ R-ICE,○ Bestrahlung und○ Best-Supportive-Care.	
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten: Langversion 1.01, Juni 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL; 2022.
2. DGHO. Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [onkopedia leitlinien]; 2022.
3. Bristol-Myers-Squibb. Fachinformation BREYANZI: Stand: April 2023; 2023.
4. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation KYMRIA: Stand: April 2023; 2023.
5. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® (Axicabtagen-Ciloleucl): Stand: Oktober 2022; 2022.
6. Roche Pharma AG. Fachinformation COLUMVI: Stand: Juli 2023; 2023.

5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	31. August 2023
Stellungnahme zu	Loncastuximab tesirin (Zynlonta)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 1.5 ff	<p>Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA bestimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Loncastuximab tesirin für zwei Fragestellungen:</p> <p><u>Fragestellung 1:</u> Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel ▪ Axicabtagen-Ciloleucel ▪ einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie ▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tisagenlecleucel, – Axicabtagen-Ciloleucel, – einer Induktionstherapie mit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p> <p><u>Fragestellung 2:</u> Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBl nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) ○ dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) ○ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab ○ Tafasitamab + Lenalidomid ○ Monotherapie Pixantron ○ Bestrahlung ○ Best-Supportive-Care 	<ul style="list-style-type: none"> - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) <i>oder</i> - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) <i>oder</i> - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autolog Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, - einer Induktionstherapie mit - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) <i>oder</i> - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) <i>oder</i> - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) nimmt im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme in Bezug auf die vom G-BA festgelegte zVT zu folgenden fünf Punkten Stellung:</p> <p>1) <u>Relevanz von Lisocabtagen maraleucel für Patient:innen mit DLBCL nach ≥ 2 systemischen Therapien</u></p> <p>BMS weist darauf hin, dass für Patient:innen mit DLBCL nach ≥ 2 systemischen Therapien neben Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel ebenfalls Lisocabtagen maraleucel eine relevante CAR-T-Zelltherapieoption darstellt.</p> <p>Lisocabtagen maraleucel ist für die Behandlung von Patient:innen mit DLBCL nach ≥ 2 systemischen Therapien zugelassen [1]. Zudem liegt ein G-BA-Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel vom 6. April 2023 vor (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-867) [2]. Darüber hinaus empfehlen nationale und internationale Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet gleichermaßen für Patient:innen, die für eine Therapie mit kurativer Intention in Frage kommen, als klaren Therapiestandard [3, 4, 5].</p>	<p><u>Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, – Tafasitamab + Lenalidomid, – Monotherapie Pixantron, – Bestrahlung <p>Zudem wurde am 4. April 2022 die CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Vortherapien zugelassen. Für Lisocabtagen maraleucel wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 6. April 2023 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p> <p>In Deutschland wurde Lisocabtagen maraleucel 5 Monate nach der Zulassung zum 1. September 2022 erstmalig in den Verkehr gebracht. Somit steht diese CAR-T-Zelltherapie seit einer noch recht</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2) <u>Unterteilung der Therapieoptionen im Anwendungsgebiet nach der Eignung für eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention</u></p> <p>Der G-BA legt die zVT für Loncastuximab tesirin getrennt fest für Patient:innen, die für eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommen und für Patient:innen, auf welche dies nicht zutrifft.</p> <p>BMS stimmt dem G-BA hinsichtlich der zVT zu, dass eine Aufteilung der Patientenpopulation in zwei Subpopulationen bzw. Fragestellungen und damit eine klare Differenzierung zwischen Therapieoptionen mit kurativem Potenzial (CAR-T-Zelltherapien und Stammzelltransplantation) und palliativen Therapieoptionen (alle weiteren als zVT benannten Therapien) sachgerecht bzw. zwingend erforderlich ist.</p> <p>BMS weist jedoch darauf hin, dass die Therapieentscheidung zwischen den unter Fragestellung 1 aufgeführten Therapien mit</p>	<p>kurzen Zeit in der Versorgung zur Verfügung. Vor diesem Hintergrund, dass es sich bei Lisocabtagen maraleucel um eine noch recht neue Therapieoption handelt, wird diese CAR-T-Zelltherapie für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBl nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Gemäß S3-Leitlinie liegen diesbezüglich distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften erfolgt eine entsprechende Differenzierung zwischen Therapieoptionen in kurativer und nicht-kurativer Intention. Diesbezüglich ging zudem aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass in der klinischen Praxis im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kurativer Intention und den unter Fragestellung 2 aufgeführten Therapien mit palliativer Intention nicht generell nach der Eignung für eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention getroffen wird. Bei den CAR-T-Zelltherapien wird lediglich nach der Eignung für eine Therapie mit kurativer Intention differenziert, und zwar unabhängig von der Eignung für eine Hochdosistherapie.</p> <p>Die Eignung für eine Hochdosistherapie ist ein relevantes Kriterium bei der Therapieentscheidung für eine Stammzelltransplantation, da Patient:innen im Vorfeld der Stammzelltransplantation eine Hochdosistherapie erhalten und entsprechend für diese geeignet sein müssen. Die Therapieentscheidung für eine CAR-T-Zelltherapie richtet sich jedoch nach der Eignung für eine Therapie mit kurativer Intention, unabhängig von der Eignung für eine Hochdosistherapie. Somit können CAR-T-Zelltherapien ebenso für Patient:innen eingesetzt werden, die nicht hochdosisfähig sind. Dies spiegelt sich im zugelassenen Anwendungsgebiet der CAR-T-Zelltherapien wider und wird in dieser Form auch in den medizinischen Leitlinien im vorliegenden Anwendungsgebiet abgebildet [1, 3, 4, 5, 6, 7]. Dementsprechend ist mit Zulassung der CAR-T-Zelltherapien im Anwendungsgebiet eine generelle Aufteilung der Patientenpopulation nach der Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie nicht länger sachgerecht.</p>	<p>Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen in Abhängigkeit der Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation zu differenzieren.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zVT bei Loncastuximab tesirin [8] weist auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) explizit darauf hin, dass im Anwendungsgebiet von Loncastuximab tesirin in Therapieoptionen mit kurativer (CAR-T-Zelltherapien, Stammzelltransplantation) und nicht-kurativer Intention (Immunchemotherapien, neue Arzneimittel [z. B. Antikörper-Drug-Konjugate], Chemotherapien) unterschieden wird. Die AkdÄ sowie die DGHO weisen im Rahmen der schriftlichen Beteiligung zur Festlegung der zVT bei Loncastuximab tesirin und Lisocabtagen maraleucel zudem darauf hin, dass die Therapieoptionen mit kurativem Potenzial, sofern die Patient:innen dafür geeignet sind, die bevorzugten Therapieoptionen darstellen, die immer angestrebt werden sollten. Therapieoptionen mit nicht-kurativem Anspruch kommen hingegen für Patient:innen in Betracht, die für eine kurative Therapieoption nicht in Frage kommen [8, 9].</p> <p>Gemäß der deutschen medizinischen Fachgesellschaften ist die zVT demnach ebenso danach auszuwählen, ob Sie ein kuratives Potenzial (plateaubildende Überlebenskurve) aufweist. Entsprechend sollten nach Einschätzung der Fachgesellschaften für Therapieoptionen mit explizitem kurativem Anspruch, wie z. B. den</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CAR-T-Zelltherapien, auch nur Therapieoptionen als zVT herangezogen werden, die ebenfalls mit kurativer Intention angewendet werden [10, 11].</p> <p>3) Relevanz der CAR-T-Zelltherapien im Vergleich zur Stammzelltransplantation im vorliegenden Anwendungsgebiet</p> <p>Bezüglich der Relevanz von CAR-T-Zelltherapien im Vergleich zur Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) für Patient:innen mit Eignung für eine Therapie mit kurativer Intention, weist BMS zudem auf Folgendes hin: Gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien und den Aussagen der Kliniker in der mündlichen Anhörung zu Lisocabtagen maraleucel sollten Patient:innen mit DLBCL nach ≥ 2 systemischen Therapien mit kurativem Therapieziel präferentiell immer eine CAR-T-Zelltherapie angeboten werden. Die allogene Stammzelltransplantation weist im Vergleich zu CAR-T-Zelltherapien ein deutlich höheres Risiko für Toxizitäten auf und stellt eine Alternative für Patient:innen dar, die <u>nicht</u> für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Die allogene Stammzelltransplantation spielt heutzutage daher eine gewisse Rolle als „Reserveoption“ nach bereits erfolgter CAR-T-Zelltherapie. Auch ist die Durchführung der autologen Stammzelltransplantation in der klinischen Praxis im vorliegenden Anwendungsgebiet heutzutage meist keine realistische Therapieoption mehr [3, 5, 10].</p>	<p><u>Patientengruppe a)</u></p> <p>Laut S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel verfügbar.</p> <p>Laut den vorliegenden Leitlinien sowie den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellt eine Salvage-Chemoimmuntherapie unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) insbesondere nach bereits erfolgter CAR-T-Zelltherapie oder für Patientinnen und Patienten, die für eine solche nicht geeignet sind, den Therapiestandard dar.</p> <p>Zusammenfassend soll demnach, sofern eine CAR-T-Zelltherapie bereits erfolgt ist oder aus medizinischen Gründen nicht infrage kommt, eine Salvage-Chemoimmuntherapie aus R-GDP, R-DHAP oder R-ICE unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation erfolgen. In diesen Fällen ist für diese relevante Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4) <u>Inkonsistenz der zVT zu anderen Verfahren im Anwendungsgebiet</u></p> <p>BMS weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die Differenzierung der Therapieoptionen der zVT in Therapien mit kurativem Potenzial und palliativen Therapien in vergleichbarer Indikation, beispielsweise bei Lisocabtagen maraleucel [2], nicht umgesetzt wurde und damit das relevanteste Kriterium für die Therapieentscheidung in der klinischen Praxis in diesem Fall vollkommen unberücksichtigt blieb. Aus Sicht von BMS ist nicht nachvollziehbar aus welchem Grund diese Differenzierung bei Lisocabtagen maraleucel nicht berücksichtigt wurde. Ebenso weist BMS auch in diesem Zusammenhang darauf hin, dass Patient:innen mit kurativem Therapieziel, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, immer bevorzugt eine CAR-T-Zelltherapie angeboten werden sollte und die Stammzelltransplantation keine adäquate Alternative darstellt (siehe 3). BMS bittet entsprechend darum, die</p>	<p>gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, für diese Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz dieser Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin nach § 35a SGB V.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zVT für Lisocabtagen maraleucel zu prüfen und entsprechend anzupassen.</p> <p>5) MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) als Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation</p> <p>Aus der Sicht von BMS ist nicht nachvollziehbar, warum im Rahmen der vorliegenden zVT MINE als Induktionstherapie vor autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation erachtet wird. Gemäß den deutschen medizinischen Leitlinien wird für das vorliegende Anwendungsgebiet eine konventionelle Immunchemotherapie (u. a. auch platinhaltige Immunchemotherapien) als Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation empfohlen [3, 5].</p>	<p>Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar¹⁵. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.</p>

¹⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2023): Fachinformation BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion, Stand: April 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, Zugriff am 30.08.2023
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lisocabtagen maraleucel. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5950/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_BAnz.pdf, Zugriff am 30.08.2023
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2022): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf, Zugriff am 30.08.2023
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023): B-Cell lymphomas; Vers. 05.2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf, Zugriff am 30.08.2023
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2022): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3, Stand: Juli 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>, Zugriff am 30.08.2023
6. Kite Pharma EU B.V (2022): Fachinformation Yescarta®, Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, Zugriff am 25.07.2023
7. Novartis Pharma GmbH (2023): Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion, Stand: April 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, Zugriff am 25.07.2023
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vorgang: 2023-B-088-z Loncastuximab tesirin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6667/2023-05-15_Informationen-zVT_Loncastuximab-tesirin_D-936.pdf, Zugriff am 30.08.2023
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vorgang: 2022-B-224-z Lisocabtagen maraleucel. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6197/2022-09-01_Informationen-zVT_Lisocabtagen-maraleucel_D-867.pdf, Zugriff am 30.08.2023
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023). Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung Lisocabtagen maraleucel (D-867). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-869/2023-02-20_Wortprotokoll_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867.pdf, Zugriff am 30.08.2023
11. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), German Lymphoma Alliance (GLA) (2023). Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen Maraleucel.

Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/lisocabtagen_maraleucel/lisocabtagen-maraleucel-dlbcl-dgho-dag-hszt-gla-20230205_final.pdf

5.6 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	04.September.2023
Stellungnahme zu	Loncastuximab tesirin
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gilead Sciences GmbH ist der Meinung, dass die vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien den aktuellen deutschen S3-Leitlinien nicht entspricht. Der kurative Ansatz der Therapie soll von einem palliativen Ansatz getrennt werden, und nicht wie vom GBA vorgesehen - nach Eignung einer Hochdosistherapie.</p> <p>Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie besteht nach Versagen der Erstlinientherapie des DLBCL die Option einer Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. Bei Patient*innen mit kurativer Therapieintention im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL sollte eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, insofern diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist [1]. Derzeit sind hierfür drei Therapieoptionen in Deutschland verfügbar: Axicabtagen Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen-Maraleucel. Gemäß der Leitlinie zeigen die Daten das Potential dieser Therapieform, eine komplette Remission bei Patient*innen mit DLBCL auch in der dritten und höheren Therapielinie zu erzielen und langfristig zu erhalten [1]. Nach Progress eines DLBCL im Anschluss an eine erfolgte CAR-T-Zelltherapie oder nicht durchführbarer CAR-T-Zelltherapie soll den Patient*innen eine allogene SCT (alloSCT) angeboten werden, wobei die S3-Leitlinie anmerkt, dass Daten zur alloSCT aus prospektiv randomisierten Studien in der dritten und höheren Therapielinie in Hinblick auf Sicherheit und Effektivität im Vergleich zu einer Standardtherapie nicht existieren [1]. Die Leitlinie weist darauf hin, dass das kurative Potential der alloSCT im indirekten Vergleich ähnlich zu dem der CAR-T-Zelltherapie zu bewerten ist, jedoch Langzeitfolgen wie z. B. die chronische Graft-versus-host Erkrankung</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Gemäß S3-Leitlinie liegen diesbezüglich distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften erfolgt eine entsprechende Differenzierung zwischen Therapieoptionen in kurativer und nicht-kurativer Intention. Diesbezüglich ging zudem aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass in der klinischen Praxis im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen in</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(GVHD), die als schwerwiegende Nebenwirkung eingestuft wird, bei der Therapieauswahl zu beachten ist [1].</p> <p>Für Patient*innen mit primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie mit kurativer Intention (sogenannte „Bridging“-Therapie) solle eine Therapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid oder • einer konventionellen Immunchemotherapie oder • zielgerichteten Substanzen oder • einer Bestrahlung <p>angeboten werden.</p> <p>Auch in diesem Therapiesetting gibt es keine prospektiv vergleichenden Studien zu den unterschiedlichen Therapieoptionen, so dass eine individuelle Abwägung des jeweiligen Nutzen-Risiko-Verhältnisses notwendig ist.</p>	<p>Abhängigkeit der Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation zu differenzieren.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sowie einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 09.12.2022]

5.7 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2023
Stellungnahme zu	Loncastuximab tesirin (Zynlonta)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2023 eine Nutzenbewertung zu Loncastuximab tesirin (Zynlonta) von Swedish Orphan Biovitrum GmbH veröffentlicht.</p> <p>Loncastuximab tesirin ist zugelassen als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. Der G-BA legt jeweils eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung einer Vielzahl von Therapien fest. Daraus resultierend unterscheidet er zwischen (A) Erwachsenen, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt und (B) Erwachsenen, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt. Das IQWiG sieht in beiden Fällen den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Bei Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie versorgungsrelevante Off-Label-Optionen berücksichtigen</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin unter den Auswirkungen Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Bei der Festlegung der zVT bleibt insb. intransparent, wie der G-BA mit den Änderungen im ALBVVG umgeht. Die zVT wurde im Juni 2023 vom G-BA festgelegt, also vor dem Inkrafttreten des ALBVVG. Bei der Festlegung muss der G-BA aktuell jedoch nach §6 AM-NutzenV auf die tatsächliche Versorgungssituation abstellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann der Gemeinsame Bundesausschuss dabei ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und u.a. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Sofern also im vorliegenden Anwendungsgebiet in den vorliegenden Leitlinien für die Behandlung zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden, die patientenindividuell den anderen vorzuziehen sind, so sind diese Alternativen bei der Festlegung der zVT zu berücksichtigen.</p>	<p>zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Seit dem 1. Juni 2023 veröffentlicht der G-BA nun im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weiterhin unzureichend transparent ist. Es bleibt weiterhin nicht nachvollziehbar, welche Arzneimittel insgesamt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als zulassungs- und gesetzeswidrig einzustufen ist. Der G-BA definiert hierbei, dass sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, eine Benennung von Kombinationen nicht in Betracht kommt. In anderen Fällen differenziert der G-BA je nach Angaben in „bestimmte“ oder „unbestimmte“ Kombinationen. Sofern</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zur Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in der Fachinformation keine Angaben zu Kombinationen enthalten sind, überprüft der G-BA, ob einer Kombination etwas entgegensteht (beispielsweise Gegenanzeigen). Wenn die Fachinformation keine entsprechenden Angaben enthält (dies betrifft die überwiegende Mehrzahl der im Beschluss vom 27. Juni 2023 benannten Kombinationen), wird vom G-BA von einer sog. „offenen“ Kombination ausgegangen. Hier erachtet der G-BA eine Kombinationsbenennung also bereits dann für zulässig, wenn die jeweiligen Arzneimittel eine simple Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: „In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 festgestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“ Demnach dürfte eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Dies entspräche dem Prinzip der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei der es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird. Auch der G-BA hielt sich in seinen bisherigen AMNOG-Nutzenbewertung seit 2011 an genau diesem Prinzip: war eine Kombination gemäß dem Zulassungsstatus nicht vorgesehen, wurde sie vom G-BA in seinen</p>	<p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beschlüssen stets als nicht zugelassen aufgeführt. Die neue Benennungspraxis des G-BA (mit der überraschenden Methode „Alles ist erlaubt, solange nicht verboten“) steht hingegen klar im Widerspruch zu den Grundprinzipien der arzneimittelrechtlichen Zulassung und auch seiner eigenen Beschlusspraxis. Für eine solche eigenmächtige Ausweitung des Kombinationsabschlages durch den G-BA auf einen Off-Label-Use gibt es keine gesetzliche Grundlage.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese gesetzlich explizit vorgesehene Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die neue Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs grösste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen (siehe unten). Die vom G-BA benannten Kombinationen ohne positive arzneimittelrechtliche Zulassung (In-Label-Kombination) wären zugleich gar nicht AMNOG-fähig. Dem entspricht auch die o.g. Bewertungspraxis seit dem Inkrafttreten des AMNOG. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur</p>	<p>dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p>Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die vom G-BA benannten Kombinationen außerhalb der In-Label-Kombination somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Zugleich gilt, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Anzumerken ist zudem, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der Erläuterung in den tragenden Gründen deutlich. Demnach sei mit der Benennung „keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen</p>	<p>„bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.</p> <p>Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.</p> <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch absurden und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So widersprechen z.B. Benennungen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Kombinationen aus mehreren Fixkombinationen) dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Medizinisch unplausible Benennungen präsentiert der G-BA aber auch für andere Therapiegebiete, ob bei seltenen Krebserkrankungen (Kombination von CAR-T-Zelltherapien) oder häufigeren Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz (Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen zumindest die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse und die Glaubwürdigkeit des gesamten AMNOG-Prozesses zu-nehmend in Frage.</p>	<p>bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V ist somit zulassungswidrig, rechtlich unzulässig und führt zu medizinisch abwegigen Feststellungen. Der G-BA sollte sein Vorgehen bei den Benennungen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	<p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p> <p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p> <p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p> <p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p> <p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>c) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen</u> Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.</p> <p>d) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine</u></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</u></p> <p>Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Datum	5. September 2023
Stellungnahme zu	Loncastuximab Tesirin
Stellungnahme von	DGHO, GLA German Lymphoma Alliance

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Loncastuximab Tesirin (Zynlonta®) ist ein weiteres Verfahren zur Therapie aggressiver B-Zell-Lymphome. Loncastuximab Tesirin ist zugelassen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des High-Grade B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. Der G-BA hat zwei Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="163 906 1377 1281"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Für Hochdosistherapie (HDT) geeignet</td> <td>nach ärztlicher Maßgabe: - Tisagenlecleucel - Axicabtagen Ciloleucel - HDT mit autologer SZT - HDT mit allogener SZT</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Für Hochdosistherapie (HDT) nicht geeignet</td> <td>nach ärztlicher Maßgabe</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p>	Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Für Hochdosistherapie (HDT) geeignet	nach ärztlicher Maßgabe: - Tisagenlecleucel - Axicabtagen Ciloleucel - HDT mit autologer SZT - HDT mit allogener SZT	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Für Hochdosistherapie (HDT) nicht geeignet	nach ärztlicher Maßgabe	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt			<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>				
Subgruppe		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																							
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																							
Für Hochdosistherapie (HDT) geeignet	nach ärztlicher Maßgabe: - Tisagenlecleucel - Axicabtagen Ciloleucel - HDT mit autologer SZT - HDT mit allogener SZT	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																							
Für Hochdosistherapie (HDT) nicht geeignet	nach ärztlicher Maßgabe	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																									

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Einteilung in diese beiden Subgruppen ist nach Einführung der neueren Arzneimittel nicht mehr nachvollziehbar. Wichtigere Kriterien sind Ansprechen und Verträglichkeit bei den vorherigen Therapien. Korrekt ist die Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Bei der Konkretisierung der zu berücksichtigenden Therapieformen durch den G-BA werden allerdings Kombinationen aufgeführt, die in dieser Form nicht evidenzbasiert sind und auch nicht in Leitlinien empfohlen werden.• Loncastuximab Tesirin ist ein neues Antikörper-Drug-Konjugat. Basis der frühen Nutzenbewertung ist LOTIS-2, eine einarmige, multizentrische Phase-II Studie mit 145 Pat.• Loncastuximab Tesirin führte bei 48,3% der Pat. zu einer Remission. Die 3-Jahresüberlebensrate lag bei 28,6%.• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 lag bei 56%. Am häufigsten trugen Zytopenien und immunvermittelte Nebenwirkungen auf.• Loncastuximab Tesirin wird als Monotherapie und nicht in Kombination mit anderen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln gegeben. <p>Loncastuximab Tesirin ist ein weiteres, hochwirksames Arzneimittel beim r/r DLBCL. Der Zusatznutzen ist auf der Basis einer Phase-II-Studie nicht quantifizierbar.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode [1, 2]. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.</p> <p>In der aktuellen WHO-Klassifikation werden unterschieden [3]:</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<ul style="list-style-type: none"> - DLBCL (Diffuse Large B Cell Lymphoma) not otherwise specified (NOS) - DLBCL/HGBL (High-Grade B-Cell Lymphoma) mit <i>MYC</i> und <i>BCL2</i> Rearrangement. 																	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Der Therapieanspruch bei aggressiven B-Zell-Lymphomen ist kurativ. Kurative Optionen im Rezidiv oder bei Refraktärität nach mindestens zwei Therapien sind der Einsatz von CAR-T-Zellen, sowie die Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation. Aktuell werden die Optionen durch bispezifische Antikörper erweitert. Weitere Konzepte mit Einsatz von Zytostatika können Symptome lindern, haben aber keinen kurativen Anspruch.</p> <p>Loncastuximab Tesirin gehört zu den Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten. Es besteht aus der Verbindung eines Anti-CD19-Antikörpers mit Tesirin (SG1399). Diese Pyrrolobenzodiazepin-Dimere induzieren Interstrang-Vernetzungen doppelsträngiger DNS und wirken dadurch rasch zytotoxisch. Tesirin ist <i>in vitro</i> bei soliden Tumoren, aber auch bei hämatologischen Neoplasien effektiv, besonders in Zellen mit einem DNS-Reparatur-Defekt.</p> <p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Loncastuximab Tesirin beim rezidierten / refraktären DLBCL oder HGBL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Loncastuximab Tesirin bei rezidierten / refraktären DLBCL oder HGBL</p> <table border="1" data-bbox="165 1145 1370 1366"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patientengruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>ORR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜL⁴</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Caimi, 2023 [4], Dossier</td> <td>DLBCL⁴, HGBL, >2 Vortherapien</td> <td>-</td> <td>Loncastuximab Tesirin</td> <td>145</td> <td>48,3⁶</td> <td>4,93</td> <td>9,53</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	Caimi, 2023 [4], Dossier	DLBCL ⁴ , HGBL, >2 Vortherapien	-	Loncastuximab Tesirin	145	48,3 ⁶	4,93	9,53	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Erstautor / Jahr	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴										
Caimi, 2023 [4], Dossier	DLBCL ⁴ , HGBL, >2 Vortherapien	-	Loncastuximab Tesirin	145	48,3 ⁶	4,93	9,53										

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ DLBCL – diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBCL – High-Grade B Cell Lymphoma; ⁶ Ergebnis für neue Therapie;</p> <p>Auf der Basis dieser Daten war Loncastuximab Tesirin in dieser Indikation von der FDA und von der EMA im Dezember 2022 zugelassen worden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Loncastuximab Tesirin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine, für alle Pat. gültige Standardtherapie. Die Therapie erfolgt nach ärztlicher Maßgabe. Dem entspricht die Festlegung der ZVT durch den G-BA. Die alte „binäre“ Aufteilung nach der Eignung für eine Hochdosistherapie ist durch eine differenzierte Beurteilung des Allgemeinzustands unter besonderer Berücksichtigung des Ansprechens auf Vortherapien und spezifischer Toxizitäten abgelöst worden.</p> <p>Auch sind die im Detail genannten, zu berücksichtigenden Therapieformen nicht im vollen Umfang nachvollziehbar. So wird z. B. explizit eine Induktionstherapie mit Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid vor einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation aufgeführt. Das entspricht weder den Leitlinien noch der Versorgungspraxis.</p>	<p>c) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sowie einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>d) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist LOTIS-2, eine offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie. Die Studie begann am 1. August 2018. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. In die Studie wurden 145 Pat. mit aggressiven B-Zell-Lymphomen aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DLBCL 127 - HGBL 11 - PMBCL 7 <p>Der finale Datenschnitt erfolgte am 15. September 2022. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien legte der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Phase II-Studie LOTIS-2 vor.</p> <p><u>Studie LOTIS-2</u></p> <p>In der einarmigen Phase II-Studie LOTIS-2 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Loncastuximab</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>tesirin bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem nicht anderweitig spezifiziertem (NOS) DLBCL, HGBL mit MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) untersucht. Die Patientinnen und Patienten mussten bereits mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie erhalten haben.</p> <p>Insgesamt wurden 145 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, darunter 127 (87,6 %) mit DLBCL, 11 (7,6 %) mit HGBL und 7 (4,8 %) mit PMBCL.</p> <p>Die Studie wurde von August 2018 bis September 2022 in insgesamt 28 Studienzentren in Europa und Nordamerika durchgeführt.</p> <p>Für die Studie LOTIS-2 erfolgten 5 Datenschnitte. Für die einzelnen Endpunkte wurden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 06.04.2020 und des 3. Datenschnitts vom 01.03.2021 vorgelegt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden zudem die</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ergebnisse des 5. Datenschnitts vom 15.09.2022 (finale Analyse zum Gesamtüberleben) vorgelegt.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</p> <p>Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit DLBCL. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit ist nur relevant, von weitaus größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve.</p> <p>Die mediane Überlebenszeit lag bei 9,53 Monaten, die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten bei 28,6%.</p> <p>Eine detaillierte Aufstellung der Postprogressionstherapie scheint im Dossier zu fehlen.</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie LOTIS-2 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p>
	<p>4. 3. 2. 1. Ansprechrate / progressionsfreies Überleben</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von LOTIS-2. Das Ansprechen wurde mittels PET-CT erfasst. Die Gesamtansprechrate lag bei 48,3%, die Rate kompletter Remissionen bei 24,8%. Die mediane Remissionsdauer betrug 13,37 Monate.</p> <p>Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde mit 4,93 Monaten berechnet.</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie LOTIS-2 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in LOTIS-2 mittels der validierten Instrumente EQ-5D-5L und FACT-Lym erfasst. Im intraindividuellen Vergleich zeigte sich eine Stabilisierung von Krankheitsverläufen, in einzelnen Subskalen Hinweise auf eine Verbesserung.</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie LOTIS-2 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag in LOTIS-2 bei 73,8%. Häufigste, schwere Nebenwirkungen waren Neutropenie (26,2%), Anstieg der gamma GT (17,2%), Thrombozytopenie (17,9%) und Anämie (10,3%). übersichtliche Darstellung der Nebenwirkungen aus der Primärpublikation findet sich in Tabelle 3.</p> <p>Therapie-assoziierte Todesfälle traten nicht auf. Die Rate an Therapieabbrüchen lag bei 24,8%. Bei 40% der Pat. wurde die Dosis bis zum dritten Zyklus reduziert.</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige Studie LOTIS-2 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p>
	<p>4. 4 Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des G-BA ist relativ kurz. Er fokussiert auf den methodischen Aspekt des Fehlens vergleichender Daten. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Loncastuximab Tesirin wird als Monotherapie eingesetzt, nicht in Kombination mit anderen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln.</p>	<p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen</u> Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</u> Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V,</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Therapie von Pat. mit rezidiviertem/refraktären DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien ist derzeit intensiver klinischer Forschung. Vielversprechende, neue Optionen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAR-T-Zellen - Bispezifische Antikörper - Antikörper-Drug-Konjugate. <p>So haben die CAR-T-Zellen die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation im ersten Rezidiv bereits abgelöst.</p> <p>Loncastuximab Tesirin ist das erste, in dieser Indikation zugelassene Antikörper-Drug-Konjugat. Es ist hoch wirksam mit einer Ansprechrate von fast 50%. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind insbesondere diese Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist relativ hoch und bedingt durch den toxischen Effekt von Tesirin. Bei 40% der Pat. war in den ersten beiden Zyklen eine Dosisreduktion</p>	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erforderlich. Fast ein Viertel der Pat. brach die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Hier ist zu berücksichtigen, dass dies ein Kollektiv intensiv vorbehandelter Pat. ist.</p> <p>Dennoch ist die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse niedriger als bei einer Hochdosistherapie. Insbesondere die frühe Anpassung der Dosierung erfordert eine sorgfältige Überwachung und konsequentes Nebenwirkungsmanagement.</p> <p><u>Vergleich mit anderen Therapieoptionen</u></p> <p>Wie u. a. bei den CAR T-Zellen sind die Ergebnisse der Phase-II-Studie zu Loncastuximab Tesirin beeindruckend. Aber auch hier spielt eine mögliche Patientenselektion eine Rolle. Entsprechend sind jetzt prospektiv randomisierte Studien erforderlich, um die Positionierung von Loncastuximab Tesirin evidenzbasiert im Therapiealgorithmus des DLBCL zu etablieren.</p> <p>Loncastuximab Tesirin führte beim rezidierten/refraktären DLBCL zu Ansprechraten von fast 50% mit nachhaltigen Remissionen über mehrere Jahre. Der Zusatznutzen ist auf der Basis einer Phase-II-Studie nicht quantifizierbar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
3. 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)
4. Caimi PF, Ai WZ, Aleruccio JP et al.: Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase 2 LOTIS-2 study. *Haematologica* Aug 31, 2023. DOI: [10.3324/haematol.2023.283459](https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283459)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Loncastuximab tesirin

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. September 2023

von 10:00 Uhr bis 10:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Thomsen

Herr Dr. Mechelke

Herr Dr. Flach

Herr Hohmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Chapuy

Angemeldeter Teilnehmender der **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA):**

Herr Prof. Dr. Lenz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Gossens

Frau Schieber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Gartner-Freyer

Frau Dr. Docter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Stuwe

Frau Diez

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Pedretti

Frau Dr. Yusufi

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Köhler

Frau Dr. Prasad

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Loncastuximab tesirin zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL oder HGBL ab der dritten Linie. Wir haben es mit einem § 35 a-Verfahren, Markteinführung, Zulassung unter besonderen Bedingungen zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. August 2023. Wir haben hier die Besonderheit, dass es im Verfahren aufgrund des BSG-Urteils zu den Solisten eine Änderung der zVT gegeben hat. Im Stellungnahmeverfahren haben Stellungnahmen eingereicht zum einen der pharmazeutische Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die GLA in einer gemeinsamen Stellungnahme. Als weitere pharmazeutische Unternehmen haben Stellungnahmen abgegeben: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Novartis und Roche. Von den Verbänden hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum müssten anwesend sein Frau Dr. Thomsen, Herr Dr. Mechelke, Herr Dr. Flach und Herr Hohmann, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Chapuy, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Lenz, für AbbVie Deutschland Herr Gossens und Frau Schieber, für Novartis Pharma Frau Dr. Gartner-Freyer und Frau Dr. Docter, für Roche Pharma Frau Dr. Stuwe und Frau Diez – Fragezeichen –, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Dr. Yusufi, für Gilead Sciences Frau Köhler und Frau Dr. Prasad und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Herr Hohmann.

Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrum): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die kurzen Worte zur Einleitung zur heutigen Anhörung zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin. Wir nehmen gerne die Möglichkeit wahr, zu Beginn kurz auf die für uns wichtigen Punkte der Nutzenbewertung einzugehen. Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, würden wir mit einer kurzen Vorstellung des SOBI-Teams für die heutige Anhörung beginnen. Dafür würde ich direkt an meine Kollegen übergeben.

Herr Dr. Mechelke (Swedish Orphan Biovitrum): Hallo, ich bin Dr. Matthias Mechelke. Ich habe die Dossiererstellung von Market Access Perspektive aus begleitet.

Frau Dr. Thomsen (Swedish Orphan Biovitrum): Mein Name ist Irene Thomsen. Ich habe gemeinsam mit Herrn Mechelke das AMNOG-Dossier erstellt.

Herr Dr. Flach (Swedish Orphan Biovitrum): Mein Name ist Henrik Flach. Ich habe das Dossier von medizinischer Seite betreut.

Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrum): Mein Name ist David Hohmann. Ich verantworte bei SOBI den Bereich Market Access für die Dachregion.

Einleitend einige Worte zu SOBI: Swedish Orphan Biovitrum, kurz SOBI, ist ein schwedisches mittelständisches Biotech-Unternehmen mit Sitz in Stockholm. SOBI entwickelt und vertreibt vorwiegend Medikamente für seltene oder sehr seltene Erkrankungen. In der heutigen Anhörung geht es um den Wirkstoff Loncastuximab tesirin, einen konjugierten Antikörper, der in der DLBCL nach zwei vorangegangenen systemischen Therapien eingesetzt werden kann. DLBCL ist eine sehr aggressive neoplastische Erkrankung lymphatischer B-Zellen, die schnell fortschreitet und unbehandelt rasch zum Tod führt. Im frühen Krankheitsstadium können

durch die heutigen Therapien in der Erstlinie circa 60 bis 70 Prozent der Patienten geheilt werden. Bei ausbleibendem Ansprechen auf eine Erstlinientherapie steigt das Mortalitätsrisiko allerdings erheblich. Das heißt, für die Patienten bedeutet eine refraktäre bzw. rezidierte Erkrankung eine erhebliche Verschlechterung ihrer Krankheitsprognose.

Bei Patienten in zweiter oder späterer Therapielinie oder mit einem frühen Rezidiv nach Stammzelltherapie beträgt die mediane Überlebensdauer nur noch sechs Monate, bei einer Zweijahres-Überlebensrate von weniger als 20 Prozent. Nach Versagen von zwei oder mehr systemischen Therapien oder Unverträglichkeiten gegen diese bedarf es deshalb neuartiger wirksamer Behandlungsoptionen für diese Patienten.

Loncastuximab tesirin ist das einzige CD19-gerichtete Antikörper-Wirkstoffkonjugat, das kürzlich als Monotherapie in dieser Indikation zugelassen wurde. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie LOTIS 2, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bei 145 Erwachsenen untersuchte. Die Patientenpopulation der LOTIS 2 war schwer erkrankt sowie massiv vorthesapiert. Diese Patienten benötigten aufgrund einer zuvor ausgebliebenen Remission dringend eine neue Therapieoption. Es wurden sowohl Patienten eingeschlossen, bei denen eine Stammzelltransplantation nicht in Betracht kam, als auch solche, die bereits eine Stammzelltransplantation oder CAR-T-Therapie erhalten hatten, sowie Patienten, die künftig noch eine solche Therapie erhalten sollten.

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste einen beträchtlichen Anteil an Patienten, die sich durch Hochrisikomerkmale auszeichneten, zum Beispiel, weil sie genetische Merkmale wie die HGBL-Entität aufwiesen, refraktär auf die Erstlinientherapie waren oder ein fortgeschrittenes Alter mit zahlreichen Komorbiditäten aufwiesen. Trotz dieser erschwerenden gesundheitlichen Umstände sprach rund die Hälfte aller Patienten auf die Monotherapie mit Loncastuximab tesirin an. Das sehr wichtige Behandlungsziel, die komplette Remission, erreichte jeder zweite dieser Therapieansprecher. Dabei zeigte sich das Ansprechen auf die Therapie im Schnitt bereits nach 1,3 Monaten und bei einer kompletten Remission nach 1,5 Monaten, was vor allem für die Behandlung der aggressiven, schnell fortschreitenden DLBCL von großer Bedeutung in der Praxis ist. So können Patient und Arzt frühzeitig den Erfolg der Therapie bewerten und gegebenenfalls Anpassungen vornehmen.

Hervorzuheben ist die nachhaltige Aufrechterhaltung des Therapieansprechens nach Absetzen der Behandlung. In diesem Fall waren das im Median 13,4 Monate. Das mediane Gesamtüberleben für die Studienpopulation betrug 9,5 Monate, was in der Art später Therapielinie einen wichtigen Therapiefortschritt darstellt. Langzeitdaten für Patienten, die eine komplette Remission erreichten, also ein tiefes Ansprechen hatten, zeigten sogar eine Zweijahres-Überlebensrate von 68 Prozent. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung sowie des Einschlusses von Patienten mit unterschiedlichen Hochrisikomerkmale stellt das markante Gesamtüberleben eine therapierelevante Verbesserung dar und ist von hoher Relevanz für die klinische Versorgung.

Gleichzeitig traten bei den unerwünschten Ereignissen hauptsächlich hämatologische Laboranomalien auf. Diese waren aber vorwiegend milder Ausprägung, und definierte Handlungsempfehlungen gibt es hierfür auch. So ist das Nebenwirkungsprofil von Loncastuximab tesirin gerade durch den wirksamen Einsatz als Monotherapie vergleichsweise nebenwirkungsarm, beherrschbar und verträglich. Loncastuximab tesirin steht einhergehend mit der hohen Wirksamkeit, der einfachen Verabreichung und dem guten Sicherheitsprofil einer sehr breiten Patientenpopulation zur Verfügung. Diese umfasst, wie in der Studie in einem realitätsnahen Patientenkollektiv gezeigt, sowohl Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind, als auch solche, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen.

Zusammenfassend stellt Loncastuximab tesirin für die Versorgung einen erheblichen Fortschritt dar. Die Daten zum Gesamtüberleben und Ansprechen unterstreichen den

Stellenwert im Anwendungsgebiet gerade unter Berücksichtigung der breiten Patientenpopulation einschließlich der Hochrisikomerkmale. Loncastuximab tesirin hat das Potenzial, die Therapielandschaft in der DLBCL nachhaltig zu prägen und zu verbessern. Es existiert ein umfassendes Studienprogramm, das den Wirkstoff in weiteren Behandlungssituationen der DLBCL, auch in Kombination mit anderen innovativen Wirkstoffen weiter untersucht und Patienten zugänglich macht. Damit bedanke ich mich für die Möglichkeit, zu Beginn kurz unsere wichtigsten Punkte zu nennen. Wir stehen nun gerne für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Hohmann, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme im Hinblick auf die zVT, dass aus Ihrer Sicht eine Aufteilung der Patientengruppen in Abhängigkeit von der Eignung für eine Hochdosistherapie nicht angemessen erscheint. Weiter sehen Sie die Einbeziehung einzelner Therapieoptionen, insbesondere einer Induktionstherapie in die zweckmäßige Vergleichstherapie sehr kritisch. Vielleicht können Sie uns ein Stück weit erläutern, wie sich aus Ihrer Sicht der Therapiestandard beim rezidierten oder refraktären DLBCL sowie HGBL ab der dritten Behandlungslinie in praxi darstellt und welche Kriterien für Sie in der Behandlung und bei der Behandlungsentscheidung maßgeblich sind. – Als erstes habe ich Herrn Professor Lenz, danach Herrn Wörmann, der die Hand gehoben hat. Herr Professor Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Die Einteilung in hochdosisfähig und nicht hochdosisfähig ist etwas, was man in der dritten Linie nicht mehr macht. Das ist nicht gängige Praxis. Man muss sagen, die Hochdosistherapie und die Einteilung in Hochdosisfähigkeit waren etwas, was man über Jahre in der zweiten Linie gemacht hat. Das ist aber durch den Einsatz von CAR-T-Zellen nur noch auf ein kleines Segment von Patienten mit Spätrezidiv reduziert. Beim Frührezidiv spielen die CARs die Rolle. In der Drittlinie gibt es keine Differenzierung mehr in hochdosisfähig oder nicht, weil man entweder eine Hochdosistherapie schon gemacht hat oder die Patienten nicht infrage kommen, oder man macht sie nicht mehr, weil man klar sagen muss, wenn jemand in der dritten Linie ist, handelt es sich in aller Regel um chemorefraktäre Erkrankungen, bei denen man neue Ansätze braucht und das Therapiekonzept einer Chemotherapie zu einer zielgerichteten Therapie ändern muss, wie es Loncastuximab tesirin macht, oder auch andere wie Polatuzumab, oder man gibt CAR-T-Zellen, wenn man sie in der Zweitlinie noch nicht gemacht hat. Das heißt, der Wert der Chemotherapie ist im Gegensatz zu noch vor ein paar Jahren sehr limitiert und die Einteilung in hochdosisfähig und nicht hochdosisfähig spielt in der gängigen Praxis, muss man sagen, keinerlei Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Herr Professor Wörmann und anschließend Herr Professor Chapuy. Sie haben genickt, aber dass wir das noch protokollieren. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Meine Stellungnahme ist im Wesentlichen für das Protokoll, weil ich glaube, dass die meisten meiner Ausführungen auch von Ihnen aus dem Ausschuss kommen könnten. Es geht um die zweckmäßige Vergleichstherapie. Das Problem mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, dass Sie sich auf zugelassene Substanzen reduzieren mussten. Das hat dazu geführt, dass in zwei Punkten das MINE-Protokoll aufgeführt wurde. Das wird nicht in dieser Art durchgeführt. Es gibt eine Publikation über zehn Jahre mit dem MINE-Protokoll, aber auch dort ist es in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie gegeben worden. Das heißt, der Standard in der Versorgung ist der Einsatz einer platinhaltigen Chemotherapie auch als Induktionstherapie, und MINE ist out.

Kleines Aperçu nebenher: Wenn man einmal eine der großen Datenbanken für Publikationen zu MINE durchschauen würde, dann kann man in der Tat MINE finden. Das ist aber ein Kollege aus der Pathologie in Tokio, der Mine heißt und deshalb dort aufgeführt wird. Das ist kein Ersatz für eine Therapie. Entschuldigung, das ist jetzt eine kleine Boshaftigkeit, erklärt aber auch, warum das im IQWiG-Bericht nicht einmal thematisiert wurde. Das hat uns etwas

überrascht. Also ganz konkret und auch fürs Protokoll: Genau wie in der letzten Anhörung diskutiert, wie wir es bei auch anderen Tumoren haben, zum Beispiel beim Endometrium- oder Zervixkarzinom: Der Standard der Versorgung hier sind platinhaltige Chemotherapien, und die müssen wahrgenommen werden. Sonst sind Sie weitestgehend an der Versorgung vorbei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich glaube, Georg Lenz und Herr Wörmann haben es zusammengefasst. Ich stimme dem, was Georg Lenz gesagt hat, maximal zu. Die Hochdosisfähigkeit als Begriff – das war Ihre Frage – gibt es in der Drittlinie eigentlich nicht mehr. Es spielt nur für ein ausgewähltes Kollektiv eine Rolle, und das sind im Prinzip in der Zweitlinie die Spätrezidive. Ich glaube, das Wichtige, das man für die Patientinnen und Patienten mitnehmen muss, ist, dass der Wechsel des Therapieregimes wichtig ist, dass man von der Chemotherapie nicht noch mehr Chemotherapie gibt. Das ist der große Wandel, der sich durchspielt, dass man auf andere Therapiemodalitäten wechselt und das sind ADCs, also Antikörper-Wirkstoffkonjugate wie Loncastuximab oder andere immunologisch basierte Therapien.

Jetzt kann man noch ins Kleinklein gehen. Einige der Vergleichstherapien wie EPOCH ohne R ist eigentlich eine Erstlinientherapie. Ich will jetzt nicht böswillig sein, aber es ist ein Kunstfehler, das jemandem in der Drittlinie zu geben und keine vergleichsbildende Therapiefähigkeit. Also, das geht nicht. Es gibt es eine Reihe an Regimen, die da nicht hingehören. Herr Wörmann hat das eine genannt. Das EPOCH ist ein Erstlinientherapie-Regime, was man bei manchen Subgruppen aggressiver Lymphome verwendet, immer in Kombination mit einem Rituximab, aber nicht als alleinige Chemotherapie in der Drittlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Chapuy. – Fragen? Bänke? PatV? IQWiG? Wer möchte? – Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben den Stellenwert von Loncastuximab auch als Monotherapie sehr betont. Wir haben uns gefragt, ob von Ihrer Seite noch irgendwelche vergleichenden Studien geplant sind. Wir haben hier nur eine einarmige Studie vorliegen. Ich konnte eine ganze Reihe Studien von Loncastuximab finden, die in verschiedensten Kombinationen laufen, aber als Monotherapie vergleichend konnte ich nichts finden. Da ist die Frage: Kommt da noch etwas, oder sehen Sie den Stellenwert von Loncastuximab eher in einer Kombination?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Flach, bitte.

Herr Dr. Flach (Swedish Orphan Biovitrum): In der Tat ist es so, dass das weitere Studienprogramm tatsächlich Kombinationsstudien sind. In der Monotherapie wird es nichts Vergleichendes geben. Die LOTIS 5 ist im Prinzip eine Kombination mit Rituximab und verglichen gegen GemOx. Ansonsten wird es wie zum Beispiel die LOTIS 7-Studie auch Studien geben, die diesen ADC mit anderen ADCs oder anderen bispezifischen Antikörper kombinieren werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine weitere Frage?

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. Die Frage ist beantwortet. Ich hätte noch zwei Fragen an die klinischen Stellungnehmer. Dann mache ich direkt weiter. Einmal würde mich der Stellenwert von Ihrer Seite von Loncastuximab im Vergleich zu den CAR-T-Zellen interessieren, die in der Linie und im Vergleich zu den neueren Therapien Tafasitamab oder Polatuzumab zugelassen sind. Im EPAR wird schon etwas zum Stellenwert als Bridging-Therapie vor CAR-T-Zellen oder gegebenenfalls vor einer Stammzelltransplantation geschrieben. Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte? – Herr Professor Lenz, danach Herr Professor Chapuy.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Das sind Vergleichstherapien, die aus meiner Sicht in der dritten Therapielinie höchst relevant sind. Wenn man mit den CARs beginnt, ist das eine Standardbehandlung für alle Patientinnen und Patienten, die man als CAR-fähig erachtet und die CARs nicht in der zweiten Linie im Falle eines Frührezidivs, für die sie auch zugelassen sind, erhalten haben. Da würde ich klar sagen, wahrscheinlich würden die meisten Kliniker die CAR-T-Zell-Therapie einer Therapie mit Loncastuximab vorziehen, weil sie den klaren kurativen Charakter schon durch ein jahrelanges Follow-up gezeigt haben. Wenn man dringend zu einer CAR-T-Zell-Therapie ein Bridging bräuchte, ist das eine Möglichkeit, vielleicht nicht die präferierte, weil man zweimal CD19 adressiert, also das gleiche Target hat. Aber das ist prinzipiell eine Möglichkeit.

Gute Kompetitoren sind aus meiner Sicht Polatuzumab, Bendamustin, Rituximab, was ab der zweiten und dritten Therapielinie zugelassen ist. Man muss schauen, wie der Einsatz von Polatuzumab in der Erstlinie den Einsatz in der dritten Linie beeinflusst, weil man mit Pola-R-CHP jetzt die Möglichkeit hat, es in der Erstlinie einzusetzen. Wenn man jemanden hat, der auf Pola in der Erstlinie nicht anspricht, wird man es auch nicht in der dritten Linie einsetzen. Der letzte, auch gute Vergleich ist Tafa/Len. Beim Tafa/Len gibt es allerdings sehr viele Daten aus der Real-World-Evidenz. Es gibt auch nur eine kleine Zulassungsstudie, die L-MIND-Studie. Da ist es aus meiner Sicht so, dass man Tafa/Len frühzeitig einsetzen muss, also frühes Rezidiv, erste Rezidivlinie bei Patientinnen und Patienten, die in einer langsamen Biologie eher ein Spätrezidiv haben. Da würden wir anhand der Daten wahrscheinlich das Loncastuximab vorziehen in der dritten Therapielinie vor dem Tafa/Len, weil man weiß, dass das, wie gesagt, in den späteren Therapielinien nicht sehr gut funktioniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Herr Professor Chapuy, bitte.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Herr Professor Lenz hat das schon sehr umfänglich beschrieben, deshalb fällt mir jetzt nichts Neues ein. Ich glaube, der entscheidende Punkt ist, dass es komplexer wird – das haben Sie, glaube ich, schon mitbekommen – und dass man sich immer die Therapielinien anschauen muss. Die für den Kliniker wichtige Fragestellung ist: Hier handelt sich um ein kuratives Therapiekonzept, wie zum Beispiel die CAR-T-Zellen. Die würde man immer einem nichtkurativen Therapiekonzept vorziehen. Das hat Herr Lenz gerade ausgeführt. Die anderen Aspekte sind genauso, wie er es gesagt hat. Ich würde nicht noch einmal alle wiederholen, sondern für das Protokoll sagen, dass das aus zwei unterschiedlichen Kliniken und Denkweisen vielleicht einfach bestätigend so hier dargestellt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig?

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, und dann Frau Göppel, GKV-SV. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Aus den Ausführungen schließe ich, dass Sie Loncastuximab nicht als kurativ einschätzen. Ist das richtig? Das ist eine Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Als nicht was einsetzen? Ich habe es nicht verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als nicht kurativ.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Das kurative Potenzial ist, glaube ich, so, wie es Herr Lenz ausgeführt hat. Man braucht dafür im DLBCL einen gewissen längerfristigen Beobachtungshorizont, und den hat man für manche Therapien wie die CAR-T-Zellentherapien schon. Mit mehreren Jahren kann man sagen, okay, da gibt es Patienten, die ein Plateau erreichen, und das kann man sicher sagen. Beim Loncastuximab gibt es tatsächlich einige Patienten, wo das noch so ist. Aber wir haben jetzt, glaube ich, noch keine

berauschenden Nachbeobachtungszeiten. Deshalb tut man sich da sehr schwer, zu sagen, man hat einen kurativen Aspekt wie bei den CAR-T-Zellen, wo man lange Nachbeobachtungszeiten hat, um zu sagen, das ist eine vergleichbare Therapie. Man würde immer das nehmen, wo man solidere Daten hat, und die hat man bei Loncastuximab im Hinblick auf Kuration noch nicht.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Wenn ich ergänzen darf: Es ist zu 100 Prozent richtig, was Herr Chapuy sagt. Man würde vom Verlauf der progressionsfreien Kurve annehmen, dass der Anteil an Patienten, die man tatsächlich allein durch Loncastuximab kurativ behandelt, wahrscheinlich eher geringer ist als bei den CAR-T-Zellen. Aber wie Herr Chapuy gesagt hat, man kann das noch nicht evaluieren. Aber man muss sagen, Loncastuximab bietet gerade für jüngere Patienten eine Möglichkeit, nach CAR-Versagen zum Beispiel in eine allogene Transplantation zu kommen. Durch eine solche Behandlung ergibt sich wieder ein kurativer Ansatz. Auch das muss man aus meiner Sicht bei der Evaluation beachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, eine Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Danke. Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Göppel.

Frau Göppel: In der DGHO-Stellungnahme wurde die Notwendigkeit aufgezeigt, dass man randomisierte Studien prospektiv im Anwendungsgebiet führen müsste. Da stellt sich uns die Frage: Ist den Klinikern ein Register bekannt, in dem man die registerbasierten RCT durchführen könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beginne mit dem ersten Teil der Frage. Ganz grundsätzlich halten wir es für sinnvoll oder für unabdingbar, randomisierte Studien zu machen. Sie haben das sehr beeindruckend bei der Einführung der CAR-T-Zellen gesehen; getestet gegen autologe Stammzelltransplantation. Der wirkliche Wert der CAR-T-Zellen ist erst in diesen großen randomisierten Studien herausgekommen – etwas unterschiedlichere Ergebnisse, als wir vielleicht für die verschiedenen Produkte erwarteten. Deshalb haben wir noch einmal so deutlich geschrieben, wegen der Vielzahl der möglichen Optionen, der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, aber auch der Heterogenität des Patientenkollektivs, glauben wir, dass der wirkliche Stellenwert erst in randomisierten Studien festgelegt werden kann. Mir persönlich ist kein spezifisches Register bekannt, aber die Kollegen können gleich dazu antworten. Ich glaube, dass das kein kompletter Ersatz für randomisierte Studien wäre. Es ist deutlich gezeigt worden, dass es geht, diese randomisierten Studien durchzuführen, auch wenn es eine seltenere Erkrankung ist in dieser Situation, und der Standard sollte aufrechterhalten werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Noch einmal zur Frage zum Register – zwei Antworten dazu: Im Bereich der GLA wird momentan ein großes Lymphomregister begonnen. Da wird mit den aggressiven Lymphomen begonnen. In diesem Jahr sollen dort noch mehrere Hundert Patientinnen und Patienten eingetragen werden. Darin werden auch Patienten enthalten sein, die mit Loncastuximab behandelt sind.

Die zweite, noch spezifischere Antwort: Innerhalb der GLA ist geplant, dass wir eine Real-World-Analyse für Patientinnen und Patienten durchführen, die Loncastuximab erhalten haben. Bis diese Analyse beginnt, glaube ich, brauchen wir noch ein paar Monate. Aber ich würde sagen, innerhalb des nächsten Jahres haben wir die Auswertung. Insofern kann man dann, glaube ich, eine Einschätzung der Real-World-Wirksamkeit und Verträglichkeit machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Frau Göppel, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Göppel: Die Frage ist beantwortet. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte. – Herr Broicher von der KBV, dann noch einmal Frau Holtkamp von der PatV. – Herr Broicher.

Herr Broicher: Guten Morgen! Ich hätte noch eine Frage zur zVT, und zwar gibt es hier weitere Behandlungsoptionen, die Sie kritisch sehen? Ich glaube, wir haben hier noch das Mono Pixantron, und ich glaube, CEOP wurde bislang noch nicht adressiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann in bewährter Art und Weise.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange mit dem ersten an: Pixantron wird so gut wie nicht mehr empfohlen. Es hat auch keinen Hauch von kurativer Intention. Es ist durchaus möglich, einzelne Patienten mit symptomatischem spätem Rezidiv oder wiederholtem Rezidiv damit zu behandeln, um Symptomlinderung zu machen. Aber es wird so gut wie nicht mehr eingesetzt. Deshalb taucht das nur noch als Nebengedanke in den Empfehlungen auf. – Das wäre es zum Pixantron. Die Patienten, die Sie, glaube ich, gerade genannt hatten, wenn ich es richtig verstehe – – Da ist auch Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Etoposid drin. Dann wären es dieselben Substanzen, die in anderen Kombinationen wie CHOEP oder R-CHOEP schon drin wären, nur in anderer Reihenfolge und mit COPE besser aussprechbar. Das ist mein Verständnis. Ich hoffe, dass ich damit Recht habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich habe zum Beispiel Pixantron noch nie gegeben, und in der Klinik, in der ich war – und ich war in mehreren Kliniken – wurde das noch nie gegeben. Das entspricht im Wesentlichen dem, was Herr Wörmann gesagt hat, und dem klinisch nicht apparenten Zusatznutzen und den anderen Chemotherapien. Ich hatte eher das Gefühl, da wurde einmal alles aufgelistet, was es so gab. Natürlich macht es einen Unterschied, ob eine Chemotherapie in der Erst-, Zweit- oder Drittlinie gegeben wird. Die Therapien, die eigentlich für die Erstlinien designt sind, werden nur in der Erstlinie gegeben, egal, wie sie heißen. Es erscheint dann nicht sinnvoll, das in der Drittlinie zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Broicher: Ja, aber ich hätte noch eine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Broicher: Für welche Patienten kommt Best Supportive Care oder die Bestrahlung infrage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Best Supportive Care: Sie müssen schauen, es ist ein heterogenes Kollektiv von Patienten, die Sie in der Drittlinie haben. Das können ganz junge Patienten sein, die 27 Jahre alt sind, mitten im Leben stehen und bei denen man sich vielleicht doch eher für eine Dritt-, Viert-, Fünftlinie entscheidet und die nicht Best Supportive Care machen wollen. Oder es ist jemand, der 86 Jahre alt, eher alleine ist und keine Familie hat. Man muss immer im individuellen Fall anhand der sozialen und der Möglichkeiten der Restsubstanz entscheiden, was so ein Körper noch hergibt. Es wird nicht einfacher, je später man jemanden in der Linie therapiert. Das ist sicherlich eine Therapieoption, die man immer evaluiert. Ist das sinnvoll? Wir wollen keine Patienten tottherapieren, sondern die Frage ist, ob das Ziel darstellbar ist.

Die Strahlentherapie ist für mich ausschließlich eine Therapieoption, wenn man zum Beispiel Bridging zur CAR-T-Zelltherapie macht und man eine solide, singuläre Raumforderung oder eine einzelne, in ein Strahlenfeld passbare Läsion hat. Oder es gibt in der Drittlinie im Rahmen

von Best Supportive Care eine Stelle, die schmerzt, oder es gibt ein drohendes Einwachsen von Lymphomen in das Rückenmark und es droht ein Querschnitt. Dann kann man als Akutintervention eine Strahlentherapie machen. Aber als eine kurative oder auch palliative Intention für eine systemische Therapie ist es limitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Chapuy. – Herr Professor Lenz, dann Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Dem ist eigentlich nicht mehr viel hinzuzufügen, das ist alles völlig richtig. Vielleicht zur Strahlentherapie: Wir in Deutschland haben eine Tradition in Strahlentherapie beim aggressiven Lymphom. In vielen anderen Ländern wird nicht bestrahlt, muss man sagen. Eine Indikation – das passt noch zu Ihrer Frage – ist in gewisser Weise Best Supportive Care. Wenn man in einer hochpalliativen Situation eine schmerzhafter Stelle hat, die man durch Schmerzmittel nicht in den Griff bekommt, kann man über eine Bestrahlung nachdenken. Aber sonst ist das Indikationsgebiet wirklich sehr gering.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum Grundsätzlichen, auch in Ergänzung einer Diskussion, die wir bei der letzten Anhörung mit Herrn Ermisch hatten: Ich glaube, Ihre Frage geht um ausschließlich Supportive Care. Alle diese Patienten bekommen Best Supportive Care. Alle Patienten bekommen vernünftige Schmerztherapie. Alle Patienten bekommen Ernährungsunterstützung, wenn das notwendig ist. Alle Patienten bekommen symptomlindernde Therapien. Deshalb würde ich die Frage bitte noch präzisieren. Best Supportive Care bekommen nicht viele Patienten. Das sind die sehr alten Patienten, wo wir keinen Anspruch haben. Aber Best Supportive Care bekommen alle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Broicher, ist die Frage beantwortet?

Herr Broicher: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Holtkamp, PatV.

Frau Dr. Holtkamp: Ich möchte noch einmal auf das Nebenwirkungsspektrum zurückkommen. Das ist nicht ohne, eine relativ hohe Rate an Therapieabbrüchen. Wie erklären Sie sich das, und wie realistisch sind die angedachten Kombinationstherapien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Wir haben mittlerweile vier Patienten mit Loncastuximab in meiner Klinik behandelt. Dort war das Thema Verträglichkeit eigentlich gar kein Thema, muss man sagen. Die Patienten haben das alle gut vertragen. Hinsichtlich der Studien: Natürlich handelt es sich um ein stark vorbehandeltes Kollektiv. Da kommt es üblicherweise zu Therapieabbrüchen. Aber Toxizität ist aus meiner Sicht in dem Rahmen mit den vorbehandelten Patienten, mit dem Nebenwirkungsprofil, das wir sehen, händelbar und akzeptabel. Zu den Kombinationstherapien sehe ich das so, dass man in Studien testen muss, inwieweit Loncastuximab gut kombinierbar ist. Mir erscheint das aber vom Toxizitätsprofil her sehr gut möglich. Das würde ich zumindest von dem, was ich sehe, erwarten. Aber natürlich muss man das in prospektiven klinischen Studien untersuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Chapuy hat die Hand gehoben. Bitte.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Das ist genau richtig. Aber ich meine, der entscheidende Punkt ist immer, womit ich die Toxizität vergleiche. Klar, keine Therapie hat weniger Toxizität. Aber wenn ich das mit einer Chemotherapie gebe, ist die Idee dieser Antikörperwirkstoffkonjugate immer gewesen, dass die Chemotherapie nicht einfach im gesamten Körper die

Kollateralschäden macht, sondern zielgerichtet in die entsprechende Zelle geht. Das ist, glaube ich, ein wichtiger Punkt des Nebenwirkungsprofils. Wir haben bisher auch nur eine Handvoll Patienten behandelt, und bisher war das kein großes Problem. Man schaut sich die Patienten an, denen man das anbietet, und das ist in der Studie auch so. Aber der entscheidende Punkt ist, glaube ich, dass ich das Nebenwirkungsprofil für nicht besonders auffällig halte – verglichen mit anderen Chemotherapien oder Substanzen, die man in der dritten Linie geben würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Chapuy. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben diese Zahl in unsere Stellungnahme aufgenommen, dass in der aktuellen und abschließenden Publikation die Therapieabbruchrate bei 24,8 Prozent lag. Das wäre jeder vierte Patient. Ich glaube, da trifft genau das zu, was die beiden Kollegen eben sagten. Es sind viele Patienten, die sehr fortgeschritten sind, und in dieser Abbruchrate ist das Patient Withdrawal. Es stehen alle drin, die nicht die vorgesehene Anzahl von Zyklen bekommen haben. Wenn man ins Detail geht, fällt auf, dass ein Teil der schweren Nebenwirkungen Grad 3 unter anderem Gamma-GT-Erhöhungen oder Hypophosphatämie sind. Das sind keine kritischen Nebenwirkungen, sondern wesentlich Laborphänomene, die beachtet werden müssen, aber an sich keine hohe klinische Toxizität bedeuten. Deshalb würden wir das hier differenzieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Holtkamp, eine Nachfrage, oder ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank, sie ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Berenstein, bitte.

Frau Berenstein: Könnten Sie abschließend vielleicht kurz noch etwas zur Verhältnismäßigkeit der Transplantation zu den CAR-T-Zellen in dieser Therapielinie sagen, damit wir alle Optionen einmal besprochen haben? Die Frage geht an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich bin mir nicht sicher, ob wir es vielleicht schon beantwortet haben. Ich sage es einfach noch einmal: Zur Verhältnismäßigkeit in der dritten Linie, wie Herr Lenz es vorhin ausgeführt hat: Man würde in erster Linie, wenn man einen Patienten in der Drittlinie hat, der vorher noch keine CAR-T-Zellen gesehen hat, zunächst CAR-T-Zellen geben, weil wir denken, dass aufgrund der Langzeitbeobachtungsdaten die CAR-T-Zellen das höchste kurative Potenzial haben. Jeder Patient, der die Einschlusskriterien erfüllt, sollte in Deutschland mit einem rezidierten Lymphom einer CAR-T-Zell-Therapie zugeführt werden.

Wenn man das einmal herausnimmt, stellt sich die Frage einer autologen Hochdosistherapie, die Sie, glaube ich, gefragt haben, in der dritten Linie nicht, weil es durch die Veränderung des Therapiealgorithmus mittlerweile so ist, dass ausschließlich Patienten, die ein Spätrezidiv in der Zweitlinie haben, eine Hochdosistherapie bekommen, vorher eine nicht kreuzresistente platinhaltige Chemotherapie und dann Hochdosistherapie. Das würde man aber in der Drittlinie nicht machen. Herr Lenz hat ausgeführt, dass Patienten, die so weit gekommen sind, in der Regel schon mindestens eine bis zwei Chemotherapien hatten. Sie sind dann chemotherapierefraktär. Man würde das Wirkprinzip hin zu einer immunologisch basierten oder Wirkstoffantikörperkonjugat-Lösung wechseln wollen. Ich bin mir nicht sicher, ob ich das deutlich genug gesagt habe. Die Hochdosistherapie in der Drittlinie spielt eigentlich keine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay? Weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen oder auf die wichtigsten Punkte hinzuweisen. Herr Hohmann, machen Sie das wieder?

Herr Hohmann (Swedish Orphan Biovitrum): Genau, das würde ich machen. – Vielen Dank für die Fragen, die Diskussion und die Beteiligung der Kliniker, die, glaube ich, an dieser Stelle sehr wichtig ist. Ich glaube, die Diskussion hat uns klar gezeigt, dass trotz der stetig zunehmenden Anzahl an verfügbaren Therapieoptionen für diese vulnerable Patientenpopulation mit schlechter Prognose nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen innovativen Therapieoptionen besteht. Loncastuximab tesirin stellt eine neue und innovative Therapie dar, die genau diesen ungedeckten therapeutischen Bedarf in der DLBCL decken kann. Die Monotherapie mit Loncastuximab zeichnet sich durch eine hohe Ansprechrate aus, insbesondere bei Patienten mit Hochrisikomerkmale, durch die kurze Zeit bis zum Ansprechen sowie ein tiefes und nachhaltiges Ansprechen, das bis zu einem medianen Gesamtüberleben von 9,5 Monaten führt. Hierdurch hat Loncastuximab das Potenzial, die Therapielandschaft in der DLBCL nachhaltig zu prägen, insbesondere in der hinteren Therapielinie aktuell, sowohl bei Patienten, die für eine kurative Therapie geeignet sind, als auch bei solchen Patienten, die dafür nicht infrage kommen, und damit bedanken wir uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Hohmann, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Kliniker, an Herrn Lenz, Herrn Chapuy, Herrn Wörmann, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Diskussion einbeziehen, was hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir machen in sieben Minuten mit Luspatercept weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:38 Uhr



2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-088-z Loncastuximab tesirin

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Loncastuximab tesirin

[zur Behandlung des rezidierten /refraktären DLBCL und HGBL, nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Stammzelltransplantation
- Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)
- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 3. November 2022)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand 7. Dezember 2022:

- § 4 - Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden
- Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Loncastuximab tesirin	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Zynlonta als Monotherapie ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und High-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie angezeigt
Antineoplastische Mittel	
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 generisch	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 Generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ifosfamid L01AA06 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.
Melphalan L01AA03 Phelinun®	Hochdosiertes PHELINUN, das als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln und/oder einer Ganzkörperbestrahlung angewendet wird, wird angewendet bei Behandlung von: - [...] malignen Lymphomen (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom),
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Pixantron L01DB11 Pixuvri®	Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen.
Trofosfamid L01AA07 generisch	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Vindesin L01CA03 Generisch	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Glucocorticoide

Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
--------------------------------------	--

Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM®	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata [...]“
---	--

Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
-------------------------------------	--

Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
-----------------------------------	--

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Polatuzumab Vedotin L01XC37 Polivy®	Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusum großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.
--	--

Monoklonale Antikörper

Rituximab L01XC02 MabThera®	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusum großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.
-----------------------------------	--

Tafasitamab L01FX12 Minjuvi®	MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusum großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.
------------------------------------	---

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

CAR-T-Zellen

Axicabtagen- Ciloleucel L01XX70 Yescarta®	YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.
Tisagenlecleucel L01XX91 Kymriah®	Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
Lisocabtagen maraleucel N.A. Breyanzi®	Breyanzi wird angewendet zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligem B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen



Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-088-z (Loncastuximab tesirin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	34
Referenzen.....	37

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event/s
(A)SCT	(autologous) stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAR	Chimeric antigen receptor
CR	Complete response
CRS	Cytokine release syndrome
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Event-free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal centre B-cell
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HGBL	High-grade B-cell lymphoma
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LBCL	Large B-cell lymphoma
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
RR	Relatives Risiko
r/r	relapsed / refractory
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC	Standard of care
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen *diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)*, *primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL)*, *follikuläres Lymphom Grad 3B (FL3B)* und *T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligem B-Zell-Lymphom (THRBCL)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 22.10.2021 durchgeführt, die folgende am 17.05.2022 und am 12.12.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 678 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt acht Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ernst M et al., 2021 [1].

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.

Fragestellung

To assess the benefits and harms of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory (r/r) DLBCL.

Methodik

Population:

- individuals with a confirmed diagnosis of DLBCL
- We considered individuals with r/r DLBCL.

Intervention/Komparator:

- CAR T-cell therapy versus control treatment, for example, standard treatment (e.g. chemotherapy, high-dose chemotherapy, monoclonal antibodies, autologous stem-cell transplantation and allogenic stem-cell transplantation). Co-interventions would have been required to be comparable between intervention groups.
- CAR T-cell therapy combined with other drugs versus standard treatment.

Endpunkte:

- Overall survival, Quality of life, Treatment-related mortality, adverse events (AEs), Progression-free survival (PFS), Response to treatment

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE and EMBASE until September 11th, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible uncontrolled studies evaluating a single or multiple arms of CAR T-cell therapies.
- 38 ongoing studies, including three RCTs.
- Ten studies are awaiting classification due to completion with no retrievable results data or insufficient data to justify inclusion.

Charakteristika der Population:

- The mean number of participants enrolled, treated with CAR T-cell therapy and evaluated in the included studies were 79 (range 12 to 344; data unavailable for two

studies), 61 (range 12 to 294; data unavailable for one study) and 52 (range 11 to 256), respectively.

- Most studies included people with r/r DLBCL among people with other haematological B-cell malignancies. Participants had received at least a median of three prior treatment lines (data unavailable for four studies), 5% to 50% had undergone ASCT (data unavailable for five studies) and, except for two studies, 3% to 18% had undergone allogeneic stem-cell transplantation (data unavailable for eight studies).

Qualität der Studien:

- The overall risk of bias was high for all studies, in particular, due to incomplete follow-up and the absence of blinding. None of the included studies had a control group so that no adequate comparative effect measures could be calculated. The duration of follow-up varied substantially between studies, in particular, for harms. Our certainty in the evidence is very low for all outcomes.

Studienergebnisse:

- Overall survival was reported by eight studies (567 participants). Four studies reported survival rates at 12 months which ranged between 48% and 59%, and one study reported an overall survival rate of 50.5% at 24 months. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on overall survival.
- Two studies including 294 participants at baseline and 59 participants at the longest follow-up (12 months or 18 months) described improvements of quality of life measured with the EuroQol 5-Dimension 5-Level visual analogue scale (EQ-5D-5L VAS) or Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on quality of life.
- None of the studies reported treatment-related mortality.
- Five studies (550 participants) reported the occurrence of adverse events among participants, ranging between 99% and 100% for any grade adverse events and 68% to 98% for adverse events grade ≥ 3 . In three studies (253 participants), 56% to 68% of participants experienced serious adverse events, while in one study (28 participants), no serious adverse events occurred. CAR T-cell therapy may increase the risk of adverse events and serious adverse events but the evidence is very uncertain about the exact risk.
- The occurrence of cytokine release syndrome (CRS) was reported in 11 studies (675 participants) under use of various grading criteria. Five studies reported between 42% and 100% of participants experiencing CRS according to criteria described in Lee 2014. CAR T-cell therapy may increase the risk of CRS but the evidence is very uncertain about the exact risk.
- Nine studies (575 participants) reported results on PFS, disease-free survival or relapse-free survival. Twelve-month PFS rates were reported by four studies and ranged between 44% and 75%. In one study, relapse-free survival remained at a rate of 64% at both 12 and 18 months. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on progression free survival.
- Thirteen studies (620 participants) provided data on complete response rates. At six months, three studies reported complete response rates between 40% and 45%. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on complete response rates.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The available evidence on the benefits and harms of CAR T-cell therapy for people with r/r DLBCL is limited, mainly because of the absence of comparative clinical trials. The results we present should be regarded in light of this limitation and conclusions should be drawn very carefully. Due to the uncertainty in the current evidence, a large number of ongoing investigations and a risk of substantial and potentially life-threatening complications requiring supplementary treatment, it is critical to continue evaluating the evidence on this new therapy.

3.2 Systematische Reviews

Shargian L et al., 2022 [6].

Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim of the present study was to compile all evidence and compare the efficacy and safety of CAR-T therapy versus high-dose chemotherapy followed by ASCT as second-line treatment for R/R large B-cell lymphoma (LBCL).

Methodik

Population:

- Patients with R/R LBCL.

Intervention:

- anti-CD19 CAR-T Therapy

Komparator:

- high-dose salvage chemotherapy followed by ASCT (standard of care, SOC)

Endpunkte:

- Primary outcomes included both event-free survival (EFS) and overall survival (OS). Secondary outcomes included overall response rate (ORR), complete response (CR) rate, progression-free survival (PFS) and safety. OS was defined as the time from randomisation to death from any cause.

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed until February 2022, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), published in The Cochrane Library, until January 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane`s risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Overall, only three trials fulfilled the inclusion criteria.

Charakteristika der Population:

- Our analysis included 865 patients

TABLE 1 Characteristics of trials

	ZUMA-7 Locke et al. ¹⁵ 2021	BELINDA Bishop et al. ¹⁶ 2021	TRANSFORM Kamdar et al. ¹⁴ 2021
Autologous Anti-CD19 CAR	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagene maraleucel
Co-stimulatory domain	CD28	4-1BB	4-1BB
T-cell selection	No	No	CD4:CD8
Inclusion criteria	RD and relapse <1 year LBCL	RD and relapse <1 year LBCL PMBL FL3B Hx of CNS	RD and relapse <1 year LBCL PMBL FL3B Sec. CNS lymphoma
Randomisation	1:1	1:1	1:1
Randomisation stratification	sAAIPI RD vs. relapsed disease.	sAAIPI RD and relapse <6 months vs. relapse 6–12 months. US vs. non-US	sAAIPI RD and relapse <3 months vs. relapse 3–12 months.
Primary outcome	EFS	EFS	EFS
Definition of EFS	Time from randomisation to death or PD, or failure to achieve CR or PR by day 150 or start of new anti-neoplastic therapy.	Time from randomisation to SD or PD at or after the week 12 assessment or death at any time.	Time from randomisation to death or PD or failure to achieve CR or PR by 9 weeks or start of new anti-neoplastic therapy.
Date of initial response assessment	Day 50 and 100	Weeks 6 and 12	Weeks 9 and 18
<i>CAR-T therapy arm</i>			
Bridging chemotherapy	No (only steroids)	Allowed (switching allowed)	Allowed
Lymphodepletion	Flu 30/Cy500mg/m ² X3d	Flu 25/Cy250mg/m ² X3d	Flu 30/Cy300mg/m ² X3d
Cell dose	2 × 10 ⁶ cell/kg	0.6–6 × 10 ⁸ cells Median 2.9 × 10 ⁸	1 × 10 ⁸ cells
<i>SOC arm</i>			
Salvage regimen	ICE DHAP GDP ESHAP	ICE DHAP GDP GEMOX	ICE DHAP GDP
Cycle number	2–3	2 (Switching allowed)	3

Abbreviations: DHAP, dexamethasone-cytarabine-cisplatin; ESHAP, etoposide-methylprednisolone-cytarabine-cisplatin; FL3B, follicular lymphoma grade 3B; GDP, gemcitabine-dexamethasone-cisplatin; GEMOX, gemcitabine-oxaliplatin; ICE, ifosfamide-carboplatin-etoposide; PD, progressive disease; PMBL, primary mediastinal B cell lymphoma; RD, refractory disease; sAAIPI, second-line age-adjusted International Prognostic Index; US, United States.

Qualität der Studien:

- The ZUMA-7 and BELINDA trials were judged as low risk of selection bias in terms of randomisation generation and allocation concealment. In the TRANSFORM trial, which was published as an abstract, methods of allocation concealment and generation were not reported. Blinding of patients and personnel was not done in all trials. All trials were judged as low risk of attrition bias, and at low risk of selective outcome reporting bias as clinically important outcomes including OS were well addressed.

Studienergebnisse:

- OS:

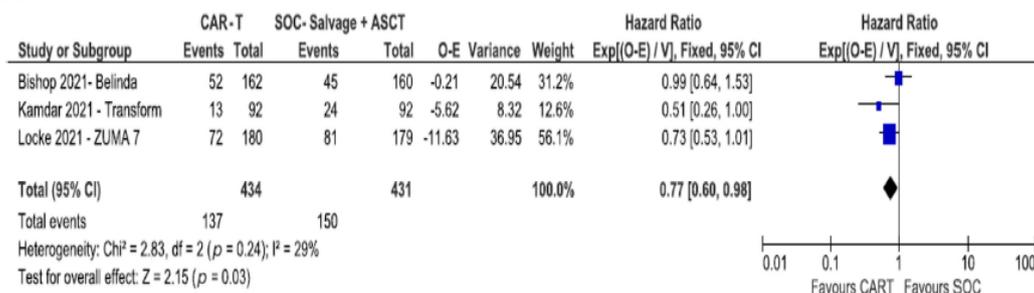


FIGURE 2 Overall survival

- EFS:

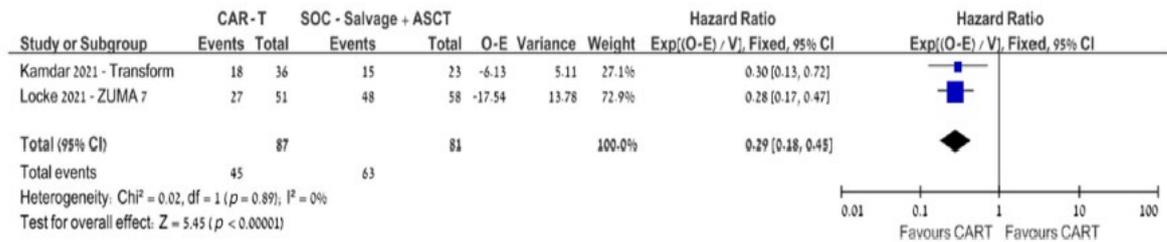


FIGURE 3 Event-free survival

- The advantage in terms of EFS with CAR-T therapy remained consistent across subgroup analyses among patients with High-grade B-cell lymphoma (HGBL) (HR 0.57, 95% CI 0.38–0.87; $I^2 = 22\%$, 179 patients, three trials) and Germinal centre B-cell (GCB) cell of origin (HR 0.47, 95% CI 0.36–0.62; $I^2 = 59\%$, 402 patients, three trials).
- among non-GCB patients, the EFS advantage was not statistically significant (HR 0.87, 95% CI 0.58–1.32; $I^2 = 80\%$, 170 patients, three trials)
- Subgroup analysis of EFS among patients aged >65 years also favoured CAR-T therapy over SOC (HR 0.29, 95% CI 0.18–0.45; $I^2 = 0\%$, 168 patients, two trials).
- Safety:

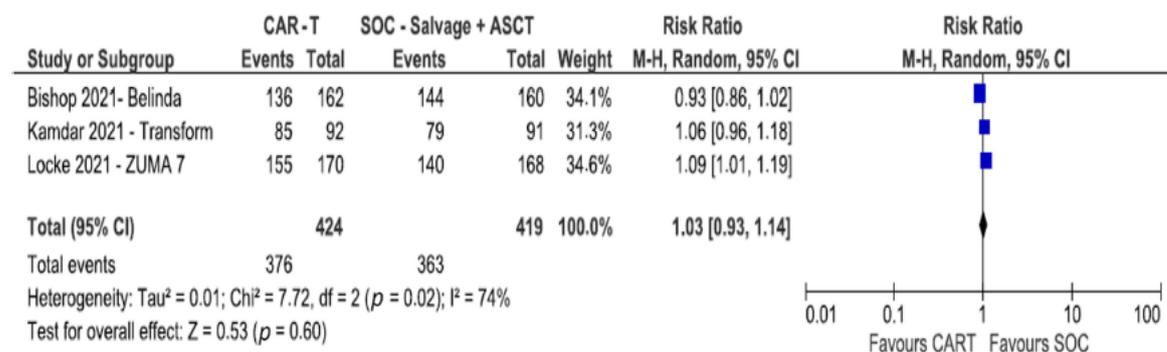


FIGURE 4 Rate of serious adverse events

- Regarding haematological toxicity, there was an increased risk of Grade III–IV neutropenia among CAR-T therapy patients, 257/424 (61%) in the CAR-T therapy arm versus 178/419 (42%) in the SOC arm (RR 1.41, 95% CI 1.06–1.90; $I^2 = 79\%$, REM, three trials).
- However, the risk of febrile neutropenia, was decreased among CAR-T therapy patients compared to the SOC arm, 40/424 (9%) versus 110/419 (26%) (RR 0.33, 95% CI 0.13–0.88; $I^2 = 85\%$, REM, three trials).
- Also, the risk of Grade III–IV thrombocytopenia was significantly decreased in the CAR-T therapy arm versus the SOC arm, 122/424 (29%) versus 229/419 (55%) (RR 0.52, 95% CI 0.28–0.95; $I^2 = 92\%$, REM, three trials).
- There was no difference in the risk of Grade III-IV anaemia between the two arms

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, treatment of patients with LBCL refractory or relapsing early after front-line therapy has been considered an unmet need for the last several decades. Pooled analysis of three pioneering trials demonstrated that CAR-T therapy has significantly superior outcomes compared to the SOC. This analysis demonstrates that early administration of

CAR-T therapy provides a statistically significant survival advantage. Nevertheless, results are quite preliminary. Longer follow-up and future trials designed to compare CAR-T therapy with and without bridging to ASCT are needed to confirm these results and determine the optimal sequencing of CAR-T therapy in the management of R/R LBCL.

Kommentare zum Review

Several limitations of our analysis merit consideration. The main limitation lies in the fact that CAR-T therapy is an innovative treatment, researched in randomised studies only in the last 2 years with preliminary results only recently published. We therefore have a very small number of studies, one of which has only been published as an abstract. The median follow-up time, ranging between 6 and 24 months, is much too short and impairs our ability to draw strict conclusions. Another important limitation is the variability in the design of the studies, translating into high heterogeneity between the studies, especially between the BELINDA trial and the other two trials. Even though there are many similarities between the trials, still there are two major differences: first, the definition of EFS in each of the trials.

Es liegt ein weiter SR zu ähnlicher Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor: Ying Z et al., 2022 [8].

Thuresson, PO et al., 2020 [7].

A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large b cell lymphoma

Fragestellung

The aim of our clinical systematic literature review (SLR) was to identify current clinical evidence on pharmacologic options for the specific population of patients with R/R DLBCL who were ineligible for, or relapsed following stem cell transplantation (SCT). A secondary objective was to assess the feasibility of conducting an indirect treatment comparison (ITC) or network meta-analysis (NMA) to evaluate the relative efficacy and safety of pola-BR versus other relevant treatments for R/R DLBCL.

Methodik

Population:

- adults with R/R DLBCL who are receiving second or third-line (or beyond) therapy and are ineligible for, or relapse following, SCT

Intervention/Komparator:

- licensed or investigational treatments as second- or later-line therapy were included

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), event-free survival (EFS), complete response (CR), overall response rate (ORR), safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases (Embase, MEDLINE, and The Cochrane Library) were searched for relevant English-language publications on 10 June 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- A quality assessment of included RCTs and observational studies was performed using the Cochrane Collaboration tool and the Downs and Black checklist.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N = 20 studies, including seven RCTs [11, 17–22] and 13 prospective, observational or single-arm trials [9, 23–34].

Charakteristika der Population:

Table 1 Outcomes for each of the interventions covered by the 19 included studies identified by the systematic literature review

Intervention	No. studies	ORR, %	CR %	Median PFS, months	Median OS, months	EFS, %	Median DOR, months	References
Axicabtagene ciloleucel	1	82	58	7.3 ^h	NR		8.1	[27]
BR	2	46–63	15–37	3.6–6.7	NR [30]		17.3	[28, 32]
GDP	1 ^a	63 (vs 55)	29 (vs 38)	17.1 (vs 6.0) ⁱ	17.0 (vs 7.0)	19.6 (vs 11.1) ^j		[17]
Gemcitabine + vinorelbine	1	50	14		12.9			[29]
ESHAP	1 ^b	62 (vs 60)	37 (vs 36)					[18]
Inotuzumab ozogamicin + R	1 ^c	41 (vs 44)	13 (vs 13)	3.7 (vs 3.5)	9.5 (vs 9.5)			[20]
Lenalidomide	4 ^d	19–28	7–12	13.6 (vs 7.9) weeks	7.1		10.6	[9, 19, 24, 33]
Lenalidomide + R	1	35	35		NR		16.5	[34]
Pixantrone	1 ^e	37 (vs 14)	11 (vs 0)	5.3 (vs 2.6)	10.2 (vs 7.6)			[19, 35]
Pixantrone + R	1 ^f	62 (vs 44)	36 (vs 22)	7.3 (vs 6.3)	13.3 (vs 19.6)			[22]
Pola-BR	1 ^g	48.0 (vs 18)	42.5 (vs 15)	7.6 (vs 2.0)	12.4 (vs 4.7)	31.6 (vs 5.3) ^k	10.3 (vs 4.1)	[11]
R-GemOx	3	44–73	34–73	5.0–NR	5.7–11.0			[23, 25, 26]
Tisagenlecleucel	2	50–54	40–43	2.9–3.2	11.1–22.2		NR	[30, 31]

BR, bendamustine plus rituximab; CR, complete response; DOR, duration of response; EFS, event-free survival; ESHAP, etoposide, methylprednisolone, cytosine arabinoside, platinum; GDP, gemcitabine, dexamethasone, cisplatin; GemOx, gemcitabine, oxaliplatin; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; pola, polatuzumab vedotin; R, rituximab

^a In this trial, GDP was compared with ESHAP

^b In this trial, ESHAP was compared with R-ESHAP

^c In this trial, inotuzumab ozogamicin plus rituximab was compared with the investigator's choice of treatment (inotuzumab ozogamicin plus rituximab)

^d In this trial, lenalidomide was compared with the investigator's choice of treatment (gemcitabine, rituximab, etoposide, or oxaliplatin)

^e In this trial, pixantrone was compared with the investigator's choice of treatment (vinorelbine, oxaliplatin, ifosfamide, etoposide, mitoxantrone, or gemcitabine)

^f In this trial, pixantrone plus rituximab was compared with gemcitabine plus rituximab

^g In this trial, pola-BR was compared with BR

^h Independent review committee-assessed

ⁱ Digitized estimate from the Kaplan-Meier curve

^j Three-year EFS rate shown

^k One-year EFS rates shown

Qualität der Studien:

- Among the seven included RCTs, the studies by Sehn et al. [11] and Pettengell et al. [21] appeared to have the lowest risk for bias.

Studienergebnisse:

- Endpoint definitions varied between studies limiting potential comparisons. The International Working Group (IWG) 1999–NHL guidelines were the most commonly used criteria to define CR.
- Eleven studies reported median overall survival (OS) [11, 19–22, 25, 26, 29–32] with estimates ranging 5.0–22.2 months (Table 1; in two studies, median OS was not reached). An improvement in median OS was observed with the addition of pola to BR [HR 0.42 (95% CI 0.24–0.75)] [11]. Similarly, median OS for pixantrone was higher than the investigator's choice comparator [HR 0.79 (95% CI 0.53–1.18)]; however, the difference was not statistically significant [21]. In the PIX-306 trial, median OS was lower with pixantrone + rituximab than with gemcitabine + rituximab [22].

- Median OS for R-GemOx ranged from 9.1 [25] to 11.0 months [26], and median OS with tisagenlecleucel ranged from 11.1 [30] to 22.2 months [31]. In addition, three studies reported 1-year OS rates [11, 25, 30]. The OS rate at 1 year was 52% with pola-BR (vs. 24% with BR alone) [11], 48% with tisagenlecleucel [30], and 41% with R-GemOx [25].
- Safety: There was some variation in the safety results presented in the studies; therefore, direct comparisons were not feasible. Rates of anycause adverse events (AEs) were similar with pola-BR vs. BR alone (100% vs. 97.4%) [11]. The most common Grade 3/5 AEs that were higher with addition of pola to BR were cytopenias, febrile neutropenia, and infections [11]. Grade 3/4 AEs occurring in >5% of patients treated with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin were anemia and leukopenia [17].
- Similarly, common Grade 3/4 AEs with R-GemOx were neutropenia (43%), peripheral neuropathy (7%), and thrombocytopenia (43%) [25].

Network-Building Analysis:

- It was not possible to construct a connected network of evidence using data from either RCTs or the broader post-hoc study inclusion. Because of this, conducting an NMA was deemed unfeasible.

Anmerkung/Fazit der Autoren

These findings highlight the paucity of published RCTs to establish the comparative efficacy of treatments for R/R DLBCL, and demonstrate a fragmented treatment landscape and lack of standard of care in this setting.

Referenzen:

11. Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ, et al. Polatuzumab vedotin (pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G) in relapsed/refractory (R/R) diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): updated results of a phase (Ph) Ib/II study. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):1683.
17. Aribi M, Mesli N, Remla N, et al. Gemcitabine and treatment of diffuse large B cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(1):41–6.
18. Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, et al. ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(2):125–8.
21. Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL, et al. Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. *Br J Haematol*. 2016;174(5):692–9.
22. Salles GA, Jurczak W, Andorsky DJ, et al. Results of a Phase 3 randomised multicenter study comparing pixantrone + rituximab with gemcitabine + rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):4189

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [4,5].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten zu standardisieren und zu

optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültig bis: 30.10.2027

Recherche/Suchzeitraum:

- Vom 10.06.2012 bis zum 10.06.2022.
- Am 09.06.2020 fand eine Suche nach relevanten Leitlinien statt. Es wurde jeweils mit den Suchbegriffen „aggressiv“, „diffus“, „DLBCL“, „Lymphom“ und „Hodgkin“ in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net, GIN) sowie systematisch in Medline nach relevanten Leitlinien gesucht
- Zusätzlich zu eigenen systematischen Recherchen wurde auf der Website des IQWiG/G-BA mit den Suchbegriffen „DLBCL“ und „Lymphom“ nach Dossierbewertungen gesucht, die sich auf die Behandlung von Patient*innen mit einem DLBCL beziehen.

LoE/GoR

- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades



*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien: Die Empfehlungen wurden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [777]

Empfehlungen Rezidivtherapie

8.3. Zweitlinientherapie rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung

8.5	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen der Zweitlinientherapie geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.	
	Starker Konsens	

8.3.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen

Standardtherapie für Patient*innen, die sich für eine Transplantation eignen, war bisher (2021) eine Platin-basierte Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation. Diese Standardtherapie wurde durch die CAR T-Zelltherapie in drei randomisierten Studien herausgefordert (Belinda NCT03570892, Transform NCT03575351, ZUMA-7 NCT03391466), deren Ergebnisse 12/2021 erstmals präsentiert wurden. Einschlusskriterium für diese Studien war eine Hochrisiko-Konstellation, die durch die Zeit bis zum Rezidiv/Progress definiert wurde. Daher ist nun bei der Indikationsstellung in der Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen zwischen primär progredienten/früh rezidivierten (< 1 Jahr nach Abschluss der Primärtherapie, Hochrisiko) und spät rezidivierten Patient*innen (> 1 Jahr nach Abschluss der Primärtherapie, nicht Hochrisiko) zu unterscheiden.

8.3.1.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen mit frühem Rezidiv in kurativer Intention

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Hochdosis-fähige Patient*innen mit frühem Rezidiv sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie mit Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel erhalten. CAVE: Die EMA Zulassung für Lisocabtagen Maraleucel steht noch aus (Stand 10/2022).	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[551], [552] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ansprechen ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Der bisherige Standard in dieser Situation war eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (PR oder CR) mittels einer HDCT und autoPBSCT konsolidiert wurde. Dieser Standard wurde in drei prospektiv randomisierten Studien von drei verschiedenen CAR T-Zelltherapien herausgefordert. Alle Studien wurden in einer Hochrisikopopulation von Patient*innen mit primärem Progress oder frühem Rezidiv durchgeführt (Tisagenlecleucel, NCT03570892, BELINDA Studie; Axicabtagen Ciloleucel, NCT03391466, ZUMA-7 Studie, Lisocabtagen Maraleucel, NCT0357535, TRANSFORM Studie). Ausreichende Nachbeobachtung für eine gute Beurteilung von Überlebensparametern bieten Stand Q1/2022 die BELINDA und die ZUMA-7 Studie. Die Belinda Studie hat ein negatives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS [553]. Die ZUMA-7 Studie hat ein positives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS, in den neben dem PFS (also Progress, Rezidiv oder Tod) noch der Start einer neuen Therapielinie als Ereignis gewertet wurde [551].

Der Standardarm bestand aus einer Platin-haltigen Induktion gefolgt von HDCT und autoPBSCT. Ein cross-over war in der Studie nicht vorgesehen. Bis zum 18.3.21 waren insgesamt 359 Patient*innen eingeschlossen worden. Das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne 21-81 Jahre; 30 % ≥65 Jahre). Insgesamt hatten 74 % der Patient*innen eine primär refraktäre Erkrankung und 46 % hatten einen hohen sAAIPI (2-3). Von 180 Patient*innen, die in den **axi-cel Arm** randomisiert wurden, wurden 170 (94%) infundiert; von 179 Patient*innen, die in den Standardarm (SOC) randomisiert wurden, erreichten 64 (36%) eine HDCT mit autoSZT nach Zweitlinien-Induktionstherapie. Der primäre Endpunkt des ereignisfreien Überlebens (EFS) wurde erreicht (HR: 0,398; P<.0001). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,9 Monaten war das mediane EFS mit axi-cel im Vergleich zu SOC signifikant länger (8,3 Monate [95 % KI: 4,5-15,8] bzw. 2 Monate [95 % KI: 1,6-2,8]), und die Kaplan-Meier-Schätzungen der 24-Monats-EFS-Raten waren mit axi-cel signifikant höher (41 % gegenüber 16 %). Bei den randomisierten Patient*innen waren die ORR- und CR-Raten mit axi-cel höher als mit SOC (ORR: 83% vs. 50%, Odds Ratio: 5,31 [95%-KI: 3,1-8,9; P<.0001]; CR: 65% vs. 32%). Das mediane OS, das als vorgeplante Zwischenanalyse ausgewertet wurde, sprach für axi-cel gegenüber SOC, obwohl es keine statistische Signifikanz erreichte (nicht erreicht bzw. 35,1 Monate; HR: 0,730; P=.027). Im SOC-Arm erhielten 100 (56 %) eine kommerziell erhältliche oder eine CAR T-Zelltherapie außerhalb des Protokolls als Folgetherapie. Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 traten bei 155 (91%) und 140 (83%) Patient*innen auf, und therapiebedingte Todesfälle traten bei 1 bzw. 2 Patient*innen im axi-cel- bzw. SOC-Arm auf. Bei den mit axi-cel behandelten Patient*innen trat ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) des Grades ≥3 bei 11 (6%) Patient*innen auf (mediane Zeit bis zum Auftreten 3 d; mediane Dauer 7 d) und neurologische Ereignisse (NEs) des Grades ≥3 bei 36 (21%) Patient*innen (mediane Zeit bis zum Auftreten 7 d; mediane Dauer 8,5 d). Es traten keine CRS oder NEs des Grades 5 auf. Insgesamt wurde damit die Überlegenheit des neuen Therapieprinzips gegenüber der Standardtherapie bei relativ guter Verträglichkeit klar gezeigt.

Die Q1 2022 verfügbaren Daten für **Lisocabtagen Maraleucel** aus der TRANSFORM Studie sind mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 6 Monaten hinsichtlich der Überlebensparameter noch eingeschränkt sicher beurteilbar [552]. Insgesamt wurden 184 Patient*innen randomisiert, davon 92

Patient*innen in jeder Gruppe. Von 91 behandelten Patient*innen in Arm A (Standardtherapie) erhielten 43 Patient*innen eine HDCTx mit BEAM + autoSZT, von denen 28 eine CR erreichten. Fünfzig Patient*innen wechselten zur Behandlung mit Liso-Cel. In Arm B (experimenteller Arm) erhielten 90 Patient*innen eine Liso-Cel-Infusion; 58 Patient*innen (63 %) erhielten eine Überbrückungstherapie. Für die Arme A und B betrug das mediane EFS 2,3 vs. 10,1 Monate (HR, 0,349; P < 0,0001), das mediane PFS 5,7 vs. 14,8 Monate (HR, 0,406; P = 0,0001), und die CR-Rate lag bei 39 % vs. 66 % (P < 0,0001). Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt dieser Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,2 Monaten (Bereich, 0,9-20,0) noch nicht ausgereift. In Arm B wurde bei 49 % der Patient*innen ein CRS beliebigen Grades festgestellt, bei 37 % ein CRS Grad 1 und bei 11 % ein CRS des Grad 2. Nur 1 Patient*in hatte ein CRS Grad 3 (Beginn an Tag 9, das sich innerhalb von 2 Tagen auflöste). NEs jeglichen Grades wurden bei 12 % der Patient*innen gemeldet und waren ebenfalls überwiegend von niedrigem Grad (Grad 3, 4 %). Es wurden keine CRS oder NEs der Grade 4 oder 5 gemeldet.

Tisagenlecleucel hat in der BELINDA Studie hingegen keinen EFS Vorteil gegenüber der Standardtherapie gezeigt, so dass dieses Produkt in der Zweitlinientherapie nicht angeboten wird [553]. Diese große randomisierte Phase 3 Studie hatte ein Design gewählt, innerhalb dessen bis zur HDCTx im Standardarm oder bis zur CAR T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel im experimentellen Arm bis zu 12 Wochen mit unterschiedlichen Therapien vergehen konnten. Die Leitliniengruppe hat die Einschätzung, dass keine Aussagen auf Basis dieser Studie gemacht werden können.

Referenzen:

551. Locke F, Miklos D, Jacobson C, Perales M, Kersten M, Oluwole O, et al. Axicabtagene Ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2021;Online ahead of print
552. Kamdar M, Solomon S, Arnason J, Johnston P, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. 2022;399:2294-308. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35717989/>
553. Bishop M, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-line Tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2021;Online ahead of print: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904798/>

8.3.1.2. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen mit spätem Rezidiv in kurativer Intention

8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Hochdosisfähige Patient*innen sollten im Spätrezidiv eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit dem CD-20 Antikörper Rituximab (z.B. R-GDP, R-DHAP, R-ICE) erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[540], [554], [539] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: unerwünschte Ereignisse ⊕⊕⊖⊖: Lebensqualität ⊕⊖⊖⊖: Ansprechraten ⊕⊖⊖⊖: Transplantationsraten	
	Starker Konsens	
8.8	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen, die nach 2-3 Zyklen Induktionstherapie PET/CT-basiert mindestens eine partielle Remission erzielen, sollen eine Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

1995 konnte gezeigt werden, dass eine Hochdosismchemotherapie gefolgt von einer autologen Transplantation einer alleinigen Immunchemotherapie bei der Zweitlinienbehandlung aggressiver NHL überlegen ist. Der Erfolg hängt von den auch aus der primären Therapie bekannten klinischen Risikofaktoren des IPI und dem Zeitpunkt des Rezidivs nach Erstlinientherapie ab [541], [555], [556]. Es ist Praxis, vor HDCT eine konventionelle Salvagetherapie zur Verminderung der Tumormasse durchzuführen. Die etablierten Protokolle zur Induktionsbehandlung in der Zweitlinie enthalten Substanzen, die in der Primärtherapie nicht verwendet wurden oder wirksame Substanzen der primären Therapie in veränderter Dosierung und Applikationsform (z.B. Dauerinfusion anstelle von Bolusgabe). Als Standard gilt eine **Platinbasierte Polychemotherapie**. Nach dem Wirksamkeitsnachweis für **Rituximab** in der Primärtherapie wurden auch die konventionellen Chemotherapiekombinationen der Salvagetherapie mit dem Antikörper Rituximab kombiniert.

In einer randomisierten Studie wurde nachgewiesen, dass bei Patient*innen, die ohne Rituximab vorbehandelt waren, die Anwendung einer solchen Kombination der alleinigen Salvage-Chemotherapie überlegen ist [557]. Es ist ungeklärt, ob bei Vorbehandlung mit Rituximab eine Re-Therapie mit dem Antikörper sinnvoll ist und ein erneutes Ansprechen erwartet werden kann. Obwohl nicht eindeutig durch prospektiv randomisierte Studien als unterlegen bewiesen, findet in der Praxis keine Verwendung reiner Chemotherapie-Protokolle zur Induktion in der 2. Therapielinie mehr statt, sondern es erfolgt die kombinierte Gabe mit dem CD-20 Antikörper Rituximab.

Drei prospektiv-randomisierte Studien untersuchten die Modalitäten der Salvagetherapie. Die erste dieser Studien war internationale CORAL-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Rituximab- und platinhaltige Salvageprotokolle (**R-DHAP** und **R-ICE**) miteinander verglichen. Nach einer einheitlichen Hochdosistherapie mit BEAM wurde mit einer zweiten Randomisierung der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Rituximab ermittelt. Die beiden Salvage-Regime sind hinsichtlich der erzielten Remissionsraten gleichwertig. In der langfristigen Beobachtung werden mit R-DHAP tendenziell etwas bessere Ergebnisse erzielt. Etwa die Hälfte der Patient*innen erhielt eine Primärtherapie, die auch Rituximab beinhaltet. Bei diesen Patient*innen wurde eine Gesamtansprechrate der Salvagetherapie von 51% erzielt. Die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Rituximab-Primärtherapie hatte eine primäre Remissionsdauer von weniger als 12 Monaten. In dieser Untergruppe beträgt das progressionsfreie Überleben nach 36 Monaten weniger als 20% [539].

Ein weiterer randomisierter Vergleich im Kontext der autologen SZT zwischen zwei platinhaltigen Salvagetherapien verglich das etablierte **R-DHAP** Schema mit einer Kombination aus Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin (**R-GDP**). Hierbei erwies sich R-GDP als gleich effektiv aber deutlich weniger toxisch als R-DHAP, so dass R-GDP gegenwärtig als Standard der Induktionstherapie in der Zweitlinie angesehen werden kann [554]. Für Patient*innen mit vorgeschädigter Niere stehen als Alternativen R-ICE mit Carboplatin oder R-GemOx(aliplatin) zur Verfügung.

Ein Versuch, Rituximab durch den alternative anti-CD 20 Antikörper Ofatumumab zu ersetzen, erbrachte keine positiven Resultate [540].

Patient*innen, die mindestens eine partielle Remission nach Induktionstherapie erzielen, erhalten in der Regel eine konsolidierende Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation.

Patient*innen, die keine Remission nach Induktionstherapie erzielen, erhalten wegen mangelnder Erfolgsaussichten in der Regel keine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation. Die meisten prospektiven Studien die in diesem Bereich verschiedene Modalitäten der Induktionstherapie oder den Stellenwert der autologen Stammzelltransplantat selbst untersuchten, führten diese nur bei Vorliegen einer partiellen oder vollen Remission durch. Nicht gesichert, weil nicht extensiv untersucht, ist der Stellenwert einer **autologen Stammzelltransplantation** bei Patient*innen, die nur eine stabile Erkrankung bei aber guter Krankheitskontrolle erreicht haben. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass solche Patient*innen unter Umständen nach einer weiteren, differentiellen Immunchemotherapie nach einer autologen SZT längerfristige Remissionen in mehr als 40% der Fälle erreichen konnten [558].

Da durch eine alleinige Immunchemotherapie in der Zweitlinientherapie keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden können, erhalten Patient*innen mit rezidiertem DLBCL nach erfolgter Induktionstherapie eine **Hochdosismchemotherapie** (HDCT) mit nachfolgender **autologer Stammzelltransplantation** (autoPBSCT). Eine Vielzahl von nicht-randomisierten Studien ergab sehr gute Resultate für das progressionsfreie Überleben, die eine Überlegenheit von HDCT und autoPBSCT gegenüber einer konventionellen Chemotherapie vermuten ließen [559], [560], [561], [562]. Die PARMA-Studie verglich bei Patient*innen mit gutem Ansprechen (CR, PR) auf eine Vorphase mit 2 Zyklen DHAP die Wirksamkeit von 3 weiteren Zyklen DHAP mit einer HDCT (BEAC: BCNU, Etoposid, ARA-C, Cyclophosphamid) und zeigte einen signifikanten Vorteil für die Hochdosistherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Überleben. Dieser Vorteil konnte auch in einer langfristigen Nachbeobachtung der Patient*innen bestätigt werden. Die HDCT gilt seither als Standardvorgehen für alle Patient*innen mit chemotherapie-sensiblen Rezidiv eines aggressiven NHL.

Zu den am meisten verwendeten HDT-Protokollen zählen **BEAM** (BCNU, Etoposid, ARA-C, Melphalan) und **CVB** (Cyclophosphamid, Etoposid, BCNU). Im Fall von Versorgungsengpässen kann BCNU durch Thiotepa ersetzt werden [563]. Protokolle unter der Verwendung von Ganzkörperbestrahlung (TBI-Cyclophosphamid) sind wegen der in der Primärtherapie durchgeführten Radiatio häufig nicht anwendbar. Busulfan-haltige Protokolle zeigen in nicht-randomisierten Studien eine angemessene Aktivität gegen NHL [564], [565].

Ob in dieser Situation einen gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie Überlebensvorteile bieten könnte, kann aus den aktuell verfügbaren randomisierten Studien bei Patient*innen mit frühem Rezidiv oder Progress nicht sicher abgeleitet werden. Diese Frage sollte in Studien geklärt werden.

Referenzen:

539. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

540. van Imhoff G, McMillan A, Matasar M, Radford J, Ardeschna K, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab versus Rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The ORCHARRD study. J Clin Oncol. 2017;35:544-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029326/>

554. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>

8.3.2. Zweitlinientherapie nicht Hochdosis-fähiger Patient*innen

Die Prognose von Patient*innen nach Rezidiv bzw. Progress eines DLBCL, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen, war in der Vergangenheit wegen fehlender gut verträglicher und zugleich wirksamer Therapieoptionen begrenzt. Die Patient*innen mit primär refraktärer Erkrankung wiesen dabei ein besonders ungünstigen Krankheitsverlauf auf. Die mediane Überlebenszeit wurde in einer Analyse aus einer prospektiv randomisierten Erstlinien-Studie in dieser Situation mit weniger als 6 Monaten ermittelt [566]. Mit der Einführung neuer Therapiemodalitäten wie der Therapie mit Antikörpern, „antibody-drug conjugates“ (ADC), CAR T-Zellen oder zukünftig bispezifischen Antikörpern kann jetzt aber auch vielen älteren Patient*innen mindestens eine Therapieoption angeboten werden, die zumindest Aussicht auf eine langanhaltende Remission bieten kann.

8.3.2.1. Systemische Therapieoptionen in der Zweitlinie

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> • weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊖⊖⊖⊖ ⊖⊖⊖⊖ ⊖⊖⊖⊖ ⊖⊖⊖⊖ ⊖⊖⊖⊖	[567] , [568] , [569] , [570] ⊕⊕⊕⊖: [PolaBR] Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: [PolaBR] Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: [PolaBR] Gesamtansprechrte (ORR) ⊕⊖⊖⊖: [PolaBR] Sicherheit ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtansprechrte (ORR) ⊖⊖⊖⊖: [TafaLen] Kontrolle ⊖⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Es gibt mehrere zugelassene und verfügbare Optionen in der Therapie von nicht Hochdosis-fähigen Patient*innen in der Zweitlinie, die nicht gegeneinander in prospektiven Studien getestet wurden, so dass keine Aussagen zu den jeweiligen Nutzen-Risiko Profilen im Vergleich untereinander gemacht werden kann. [...] Als Standardtherapie von Patient*innen mit rezidiviertem DLBCL, die sich nicht für eine HDCT und autoPBSCT Stammzelltransplantation eignen, hat sich die Kombination von **Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin** etabliert [550], [571]. Die Kombination Bendamustin und Rituximab (BR) hat im klinischen Alltag bei sehr alten und komorbiden Patient*innen zur Remissionsinduktion vor allem wegen der guten ambulanten Durchführbarkeit einen Stellenwert erlangt [572], [573]. Die relativ guten Ansprechraten (Overall Response Rate 32% - 61%) werden allerdings nur vereinzelt von längerfristigen Remissionen begleitet, so dass die Kombination BR in der Regel in palliativer Intention verabreicht wird. Die Kombination ist nicht in prospektiv randomisierten Studien geprüft.

Mit **Polatuzumab Vedotin** ist ein weiteres neues Therapieprinzip („antibody-drug-conjugate“, ADC) für die Behandlung von Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL zugelassen. Das Kollektiv ist beschränkt auf Patient*innen, die sich nicht für einen primär kurativen Therapieansatz mit HDCT und autoPBSCT eignen. Der Zulassung liegt eine randomisierte Phase II Studie zugrunde, in der die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) gegenüber der alleinigen Therapie mit BR zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (40,0% vs 17,5%), einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3.7 Monaten (95%-KI: 2.1 - 4.5) auf 9,5 Monate (95%-KI: 6.2 - 13.9) und der medianen Gesamtüberlebenszeit von 4.7 Monaten (3.7 - 8.3) auf 12.4 Monaten (9.0 to NE) geführt hat [569]. Bei Volltextpublikation waren im Kombinationsarm mit Polatuzumab vedotin noch 7 (18%) aller ansprechenden Patient*innen in anhaltender Remission bei einer medianen Nachbeobachtung von 20 Monaten (von 20.0 bis 22.5 Monaten) für diese Patient*innen. Ein Plateau ist in den PFS und OS Kurven nicht zu erkennen, so dass ein kuratives Potential in der dritten oder höheren Linie für einen relevanten Teil der Patient*innen nicht angenommen werden kann. Belastende Nebenwirkung ist eine periphere Polyneuropathie, die durch die aktive Substanz MMAE (monomethyl auristatin E), ein Tubulininhibitor) bedingt ist und die zur Dosisreduktion führen kann. Daneben ist die Kombination vorwiegend hämatotoxisch.

Der anti-CD19 Antikörper **Tafasitamab** hat als Monosubstanz bei rezidivierten DLBCL Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie und autoSZT eignen, eine Gesamtansprechraten von 26% bei guter Verträglichkeit gezeigt, was Anlass zur Weiterentwicklung geboten hat [577]. Diese erfolgte dann aufgrund präklinischer Daten in Kombination mit Lenalidomid in der L-MIND Studie [568], [578]. In dieser multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-2-Studie wurden Patient*innen über 18 Jahre mit histologisch gesichertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom rekrutiert, die nach einer vorangegangenen Behandlung mit ein bis drei systemischen Therapien (mit mindestens einer anti-CD20-Therapie) ein Rezidiv oder eine refraktäre Erkrankung hatten, die keine Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie und konsolidierende autologe Stammzelltransplantation waren, einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status von 0-2 hatten und bei Studienbeginn eine messbare Erkrankung aufwiesen. Die Patient*innen erhielten Tafasitamab intravenös (12 mg/kg) und orales Lenalidomid (25 mg/Tag) für bis zu 12 Zyklen (je 28 Tage), gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie (bei Patient*innen mit stabiler Erkrankung oder besser) bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patient*innen mit einem objektiven Ansprechen gemäß den Ansprechkriterien der International Working Group für maligne Lymphome von 2007, also nicht PET-basiert [55]. Zwischen 01.2016 und 11.2017 wurden 156 Patient*innen gescreent, 81 wurden rekrutiert, von denen 80 mindestens eine Dosis von sowohl Tafasitamab als auch Lenalidomid erhielten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 13,2 Monate und 48 (60%; 95%-KI: 48-71) von 80 auswertbaren Patient*innen hatten ein objektives Ansprechen: 34 (43%; 95%-KI: 32-54) eine komplette Remission und 14 (18%; 95%-KI: 10-28) eine partielle Remission. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse \geq Grad 3 waren Neutropenie (48%), Thrombozytopenie (17%) und febrile Neutropenie (12%), was allein durch die Komedikation mit Lenalidomide erklärbar ist. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 41 (51 %) von 81 Patient*innen auf. Unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren Lungenentzündung (6%), febrile Neutropenie (6%), und Lungenembolie (4%). Aufgrund der L-MIND Ergebnisse wurde die Zulassung bei der EMA beantragt, es erfolgte im Juni 2021 eine positive Begutachtung und Empfehlung durch das „Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)“, so dass die Zulassung in 2021 erfolgt ist.

Von großem Interesse sind Überlebensdaten. Auch wenn sich die üblichen Risikofaktoren für Überlebensparameter auch innerhalb der L-MIND Studie wiederfinden, so scheint sich nach etwa 30 Monaten ein Plateau für das PFS und OS in dieser Studie zu bilden [579], [567].

Das mediane PFS betrug 11,6 Monate (95%-KI: 6,3-45,7); und das mediane OS betrug 33,5 Monate (95%-KI: 18,3-NR). In der Subgruppenanalyse hatten Patienten mit CR als bestes objektives Ansprechen bessere Ergebnisse als solche mit PR: 24-Monats-OS-Rate, 90,6% vs. 42,7%. Patienten mit einer vorangegangenen

Therapielinie (n=40) hatten einen Trend zu besseren Ergebnissen als diejenigen mit ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien (n=40): medianes PFS 23,5 Monate (95%-KI: 7,4-NR) vs. 7,6 Monate (95%-KI: 2,7-NR) [580].

Referenzen:

550. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98:1726-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23753028/>

568. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati A, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:978-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511983/>

569. Sehn L, Herrera A, Flowers C, Kamdar M, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:155-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693429/>

571. López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol*. 2008;80:127-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18005385/>

572. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93:403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074/>

573. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim S, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:2103-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23650408/>

580. Maddocks K, Duell J, Gonzales-Barca E, Jurczak W, Liberati A, de Vos S, et al. Long-term subgroup analyses from L-Mind, a phase II study of Tafasitamab (MOR208) combined with Lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2020;136:19-21

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen mit Befall in prinzipiell bestrahlbarer Lokalisation, die sich nicht für eine systemische Therapie eignen, soll die Möglichkeit einer lokalen Strahlentherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.3.3. Konsolidierende Strahlentherapie

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[257] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Zeit zur Progression	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Retrospektive Analysen von Studien aus der prä-Rituximab und prä-PET Ära haben Hinweise erbracht, dass PatientInnen von einer konsolidierenden Strahlentherapie profitieren können [541], [582]. Prospektiv randomisierte Daten existieren zu dieser Frage mit den aktuellen Therapien nicht. Die Empfehlung basiert daher auf den aus der Erstlinientherapie des DLBCL gewonnenen Erkenntnissen (siehe Kapitel 6).

8.4. Therapie des ≥ 2 . Rezidivs

Nach Versagen der Erstlinientherapie des DLBCL besteht die Option einer Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. Tatsächlich können kurativ intendierte Therapien rasch versagen und palliativ intendierte Therapien in Einzelfällen zu

sehr langen Remissionen führen. Dies gilt insbesondere jenseits der Zweitlinientherapie. Die Darstellung der Therapieoptionen erfolgt somit nur zur besseren Übersicht nach diesen klinisch relevanten Kategorien. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Empfehlungen in der nachfolgenden Abbildung graphisch dargestellt. Die Kriterien zur Wahl dieser Strategien sind vielfältig und müssen im individuellen Fall abgewogen werden. Für alle Situationen gilt, dass weitere Evidenz zur besseren Beurteilbarkeit der verschiedenen Optionen generiert werden sollte und die Behandlung der Patient*innen im Rahmen klinischer Studien hierfür geeignet ist. Alternativ kann auch durch die Dokumentation der Regelversorgung in Registern Evidenz gewonnen werden.

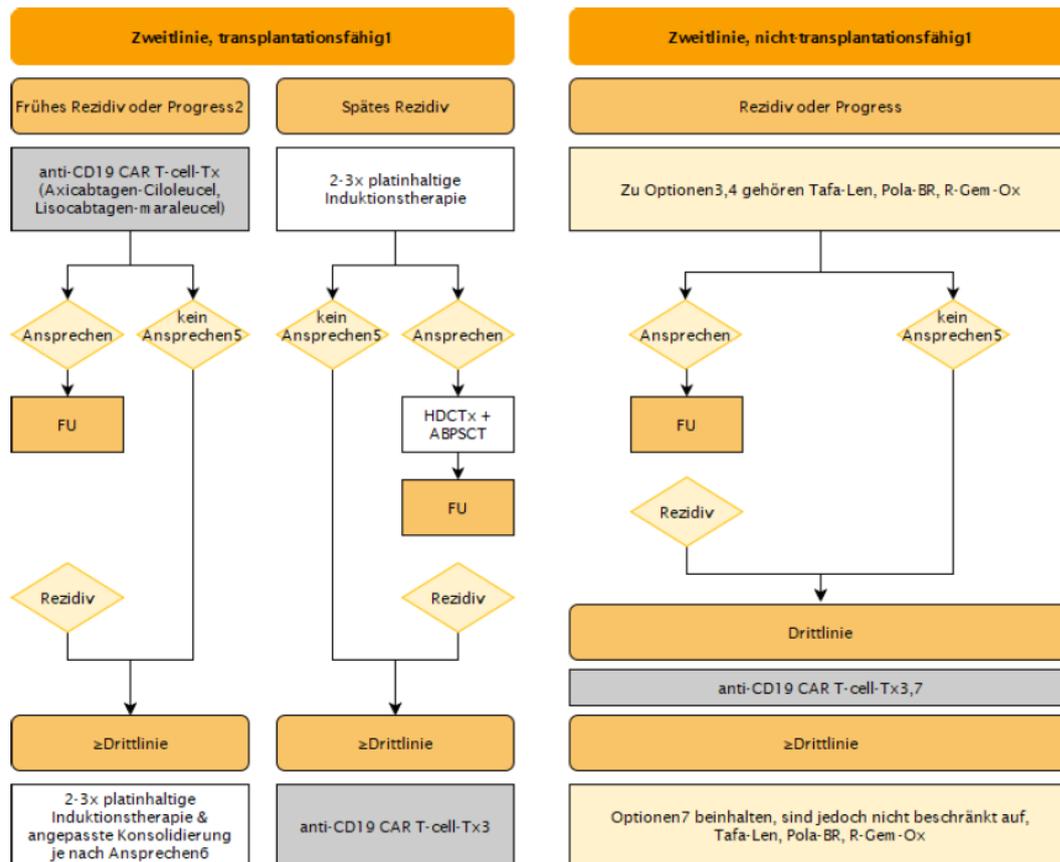


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL

¹ Es gibt keine validierte Methode, um die Eignung für HDCT (Hochdosis-Chemotherapie) festzustellen. Die mit HDCT assoziierte Mortalität kann mit HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) festgestellt werden.

² Definiert als Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie.

³ Es gibt keinen direkten Vergleich der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist bei Festlegung der Indikation notwendig. Der Einsatz von verschiedenen CAR T-Zell-Behandlungen hängt vom Zulassungsstatus ab.

⁴ Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Bestrahlung.

⁵ Ansprechen ist definiert als komplette oder partielle metabolische Remission, entsprechend den Lugano-Kriterien.

⁶ Bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung besteht die Option zur Konsolidierung mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation.

⁷ In der Drittlinie und späteren Linien ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung notwendig, diese beeinflusst die Reihenfolge der Behandlungsempfehlungen.

ABPSCT = autologe periphere Blutstammzelltransplantation; Anti-CD19 CAR T-cell-T = gegen CD19 gerichtete CAR (chimärer Antigenrezeptor) T-Zelltherapie; FU = Follow-up; HDCT = Hochdosis-Chemotherapie; Pola-BR = Polatuzumab vedotin, Bendamustin, Rituximab; R-Gem-Ox = Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin; Tafa-Len = Tafasitamab, Lenalidomid

8.4.1. Therapie des ≥ 2. Rezidivs in primär kurativer Intention

Die im Folgenden diskutierten Therapieoptionen wurden bisher nicht direkt gegeneinander oder gegen einen gemeinsamen Standardarm getestet, weshalb definitive Aussagen zur relativen Wirksamkeit nicht möglich sind. Im klinischen Alltag sind deshalb bei der

Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abzuwägen.

8.12	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei primär kurativer Therapieintention soll bei Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Eine Priorisierung der zugelassenen Produkte ist nicht möglich, da kein direkter Vergleich vorliegt und der indirekte Vergleich aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien und unterschiedlicher Klassifikationssysteme für die Erfassung und Therapie von CAR-spezifischen Nebenwirkungen nicht möglich ist. Die Indikation muss individuell gestellt werden. [...] Insgesamt gibt es für dieses Therapieprinzip im Vergleich zu anderen Optionen in dieser klinischen Situation die meisten Daten aus prospektiv kontrollierten Studien, weshalb die Empfehlung zur Evaluation dieser Therapie relativ gut begründet ist. Krankheits-assoziierte Risikofaktoren für das Versagen der CAR T-Zelltherapie sind auch für alle anderen Therapieoptionen relevante Risikofaktoren, so dass die bekannten Risikofaktoren in der Abwägung verschiedener Therapieoptionen keinen Anhalt bieten. Klinisch relevante Unterschiede bestehen hinsichtlich der Verträglichkeit der verschiedenen Optionen. Bei kurativem Therapieziel ist hier insbesondere die allogene Stammzelltransplantation zu diskutieren. Unabhängig von diesen Überlegungen ist durch die positiven ZUMA-7 und TRANSFORM Studien bereits in der Zweitlinientherapie die CAR T-Zelltherapie bei Hochdosis-fähigen Patient*innen indiziert. Sollte eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie bereits in der Zweitlinientherapie durchgeführt worden sein, so gibt es keine belastbaren Daten für den Stellenwert der Wiederholung dieses Therapieprinzips.

8.13	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei primär kurativer Therapieintention für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und nach erfolgter CAR T- oder nicht durchführbarer CAR T-Zelltherapie soll die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Daten zur allogenen Stammzelltransplantation (allosZT) in der dritten oder höheren Therapielinie im Hinblick auf Sicherheit und Effektivität im Vergleich zu einer Standardtherapie aus prospektiv randomisierten Studien existieren nicht. Dieser Umstand ist der Tatsache geschuldet, dass es bis zur Zulassung der CAR T-Zelltherapie in dieser Situation keine Standardtherapie gab. Es gibt Daten aus einer einzigen prospektiv randomisierten, kontrollierten Studie [592]. Daten dieser Studie sind ein wichtiger Teil der Grundlage des GBA-Beschlusses „Allogene Stammzelltransplantation (SZT) bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL) Stand: 19. Dezember 2019“.

Referenzen:

592. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, Pfreundschuh M, Gramatzki M, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:757-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827808/>

8.14	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär kurativer Therapieintention soll bei Hochdosistherapie-fähigen Patient*innen die Möglichkeit einer weiteren konventionellen Immunchemotherapie zur Remissionsinduktion angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.15	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Hochdosistherapie-fähige Patient*innen sollte bei Erreichen einer partiellen oder kompletten metabolischen Remission des DLBCL durch eine konventionelle Immunchemotherapie auch jenseits der Zweitlinientherapie eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) hat bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung ein kuratives Potential. Das Versagen einer Zweitlinien Salvage-Therapie kann durch eine weitere Salvage-Therapie in manchen Fällen überkommen werden. Ist dies der Fall, kann die konsolidierende Hochdosischemotherapie langfristige Remissionen ermöglichen.

8.4.2. Therapie des ≥ 2 . Rezidivs in primär palliativer Intention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“)

In diesen Therapiesituationen gibt es viele Optionen, die konventionelle Immunchemotherapie, „antibody-drug conjugates“ (ADC), Antikörper und zielgerichtete Substanzen („small molecules“) umfassen. Da es keine vergleichenden Studien mit einer gemeinsamen Standardtherapie gibt, sind Aussagen zur relativen Wirksamkeit der verschiedenen Optionen mit großer Unsicherheit behaftet. Im klinischen Alltag müssen deshalb bei der Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abgewogen werden. Ziel einer systemischen Therapie des DLBCL in palliativer Intention ist die Remissionsinduktion zur Kontrolle oder Minderung Krankheitsbedingter Beschwerden. In der palliativen Situation erscheint es oft angemessen, eine Therapie mit einer möglichst geringen Belastung der Patient*innen zu wählen. Ziel einer systemischen Therapie des DLBCL zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention ist die Überbrückung der Wartezeit bis zur Durchführung der geplanten Therapie („Bridging“). Sowohl die CAR T-Zelltherapie als auch die allogene SZT benötigen in der klinischen Praxis oft mehrere Wochen bis zur Anwendbarkeit. Diese Zeit muss möglichst ohne weiteren Progress der Grunderkrankung gestaltet werden, um das Potential der kurativ intendierten Therapie voll auszuschöpfen. In dieser Indikation ist das Potential zur Remissionsinduktion relativ zur Verträglichkeit tendenziell höher zu bewerten.

8.16	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) soll eine Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid oder • einer konventionellen Immunchemotherapie oder • zielgerichteten Substanzen oder • einer Bestrahlung angeboten werden. CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Grundsätzlich sind keine prospektiv vergleichenden Studien zu den verschiedenen Therapieoptionen verfügbar, so dass für jede*n Patient*in das Nutzen-Risiko Verhältnis aller Optionen individuell abzuwägen ist.

Die Datenlage zu **Polatuzumab** Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, sowie für **Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid** ist in der Zweitlinientherapie beschrieben und diskutiert (siehe Kapitel 8.3.2).

Die Indikation zu einer erneuten Immunchemotherapie ist vor allem von der Art der Vortherapien und der Dauer der letzten Remission abhängig. Es gibt keine Hinweise, dass eine Polychemotherapie in einer palliativen Therapiesituation einen Vorteil hinsichtlich Überlebensendpunkten oder Lebensqualitätsaspekten gegenüber einer Monotherapie, jeweils in Kombination mit einem CD20 Antikörper, hat. Polychemotherapien sind jedoch regelhaft toxischer als Monotherapien, so dass die Indikation für eine Polychemotherapie mit Blick auf das palliative Therapieziel in der Regel kritisch zu stellen ist.

Es gibt zahlreiche verfügbare geno- und zytotoxische Medikamente, die hier nicht alle diskutiert werden können. Unterschiede liegen in der Applikationsform (intravenös zum Beispiel Pixantrone, Gemcitabin, Bendamustin oder oral zum Beispiel Etoposid oder Trofosamid), und vor allem dem Nebenwirkungsspektrum. Die Indikation für einen bestimmten Wirkstoff wird durch viele Faktoren beeinflusst. Sie richtet sich in der Regel nach den bereits stattgehabten Therapien, um erfolglose Wiederholungen zu vermeiden, nach bestehenden Komorbiditäten, deren Verschlechterung durch bekannte Nebenwirkungen zu erwarten wäre, und nach Alter, Allgemeinzustand und zu erwartender Überlebenszeit, um die Therapieintensität an diese Gegebenheiten anzupassen. In der größten Studie wurde die Kombination von **Pixantrone** und **Rituximab** gegen **Gemcitabin** und **Rituximab** prospektiv randomisiert geprüft [602]. Diese Arbeit bietet einen Anhalt, welche Ergebnisse mit diesem palliativen Ansatz zu erwarten sind. Insgesamt wurden 312 Patient*innen randomisiert (mittleres Alter 73 Jahre). Das mediane PFS betrug 7,3 Monate mit Pixantron + Rituximab (PIX + R) und 6,3 Monate mit Gemcitabin + Rituximab. Das mediane OS betrug 13,3 Monate mit PIX + R und 19,6 Monate mit GEM + R. Die ORR betrug 61,9% bzw. 43,9% und die CR-Rate 35,5% bzw. 21,7%. **Bendamustin in der Kombination mit Rituximab** erscheint im indirekten Vergleich etwas weniger effektiv [572]. In einer Phase II Studie betrug die ORR 45,8% (CR Rate 15,3%, PR Rate 30,5%). Das mediane PFS lag bei 3,6 Monaten. Zu den hämatologischen Toxizitäten der Grade 3 oder 4 gehörten Neutropenie (36 %), Leukopenie (29 %), Thrombozytopenie (22 %) und Anämie (12 %). Die Toxizität ist abhängig von der Dosierung, die hier bei 120 mg/m²/d an 2 Tagen lag. Die Möglichkeit einer geringeren Dosierung von 90 mg/m²/d ist in palliativer Intention zu bedenken.

[...] Ein wichtiges molekular identifiziertes Ziel ist die onkogene Aktivierung des B-Zell-Rezeptor (BCR) Signalweges. Der ABC-COO Subtyp des DLBCL erwirbt selektiv Mutationen, die eine chronisch aktive BCR-Signalübertragung zur Folge haben. **Ibrutinib**, ein Inhibitor der BCR-Signalübertragung, hat in einer klinischen Phase 1/2 Studie, an der 80 Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL teilnahmen, bei 37% (14/38) der Patient*innen mit ABC-DLBCL zu einem vollständigen oder teilweisen Ansprechen geführt, aber nur bei 5% (1/20) der Patienten mit GCB-DLBCL (P = 0,0106)[589]. ABC-type DLBCL mit Mutationen in CD79A/B sprachen häufig auf Ibrutinib an (5/9; 55,5%), insbesondere solche mit gleichzeitigen MYD88 Mutation (4/5; 80 %), was sich durch die Kooperation zwischen den BCR- und toll-like Rezeptor-Signalwegen vereinbar ist. Absolut die meisten Remissionen traten jedoch bei ABC-DLBCL auf, die keine BCR-Mutationen aufwiesen (9/29; 31 %), was darauf hindeutet, dass die onkogene BCR-Signalübertragung bei ABC keine BCR-Mutationen erfordert und durch nicht genetische Mechanismen ausgelöst werden kann. Die Verträglichkeit von Ibrutinib in dieser Studie unterschied sich nicht von dem bekannten Verträglichkeitsprofil aus dem zugelassenen Bereich, so dass für selektionierte ABC oder non-GCB DLBCL Patienten Ibrutinib eine gute Option zur Remissionsinduktion sein kann. Die Remissionen sind in der Regel nicht dauerhaft und sind von weiteren Maßnahmen zu konsolidieren. Ibrutinib ist in dieser Indikation nicht zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist.

Ebenfalls tendenziell beim non-GCB DLBCL etwas wirksamer als beim GCB-type scheint **Lenalidomid** zu sein. In einer randomisierten Studie erhielten 102 DLBCL-Patient*innen (nach IHC: non-GCB, n = 54; GCB, n = 48) erhielten 1 Dosis Lenalidomid oder eine Therapie nach Maßgabe des Behandlers („investigator’s choice“, IC) [603]. Insgesamt hatten Lenalidomid-behandelte Patient*innen eine ORR von 27,5 % gegenüber 11,8 % bei IC (die ORRs waren unabhängig vom IHC-definierten DLBCL-Subtyp ähnlich). Das mediane PFS war bei Patient*innen, die Lenalidomid (13,6 Wochen) im Vergleich zu IC (7,9 Wochen; P = 0,041) länger. Im Gegensatz zur BTK Inhibition mit Ibrutinib ist Lenalidomid bei GCB-type DLBCL nicht wirkungslos. Für die Kombination von Lenalidomid und Ibrutinib wurden bei non-GCB DLBCL Patient*innen ebenfalls Ansprechraten im oben genannten Bereich berichtet [604]. Lenalidomid ist in dieser Indikation nicht zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist. Durch die Zulassung von

Lenalidomid in Kombination mit Tafasitamab in frühere Linien, wird es selten zu der Fragestellung kommen, Lenalidomid als single agent in dieser späten Linien kommen.

Unabhängig vom der COO ist die Blockade des nukleären Exports ein neues Wirkprinzip, bei dem das Exportin1-Protein (XP01) inhibiert wird. Der oral verfügbare Inhibitor **Selinexor** bindet an XP01 und stoppt blockiert somit den Export von Tumorsuppressoren aus dem Zellkern [605]. Selinexor ist durch die FDA seit 2021 für das rezidierte oder refraktäre DLBCL zugelassen. Die FDA Zulassung basiert auf der SADAL Studie, einer multizentrischen, einarmigen, offenen Studie bei Patient*innen mit DLBCL, die zuvor 2 bis 5 Therapien erhalten hatten. An der Studie nahmen 134 Patient*innen teil, die wöchentlich 60 mg Selinexor erhielten [588]. Die wichtigsten Endpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Die ORR für die Behandlung betrug 29%, wobei 13% der Patienten eine CR erreichten. Von den 39 Patient*innen, die zumindest eine PR erreichten, hielten 38% die Dauer des Ansprechens mindestens 6 Monate lang aufrecht, und 15% hatten eine Dauer von mindestens 12 Monaten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind bei DLBCL Patienten Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verstopfung, Erbrechen und Pyrexie. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei fast der Hälfte aller Patient*innen auf (46%), am häufigsten waren dies Infektionen. Selinexor ist aktuell nicht (Stand 01/2022) durch die EMA zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist.

Die Überlegung, bei ausgewählten Patient*innen mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL eine **Strahlentherapie (RT)** als Teil des Salvage-Programms in Betracht zu ziehen, stützt sich auf Daten zu den Rückfallmustern und auf retrospektive Serien, die eine verbesserte lokale Kontrolle und bessere klinische Ergebnisse bei Patient*innen zeigen, die eine RT im Rahmen einer autoSZT erhalten haben. Bei Patient*innen, die für eine Transplantation nicht in Frage kommen, kann die RT eine wirksame Linderung von Lymphom-bedingten Beschwerden bewirken, wenn die rezidierte/refraktäre Erkrankung lokalisiert ist. Es wurden in einer größeren retrospektiven Arbeit 370 Anwendungen palliativer RT bei 217 Patient*innen ermittelt. Die Analyse dieser RT zeigte ein klinisches und/oder radiologisches Ansprechen bei 230 (83%) der 276 Behandlungen. Die lokale Kontrolle nach palliativer RT betrug nach 6 Monaten 66,7 %. Das Ansprechen auf eine Erstlinien-Chemotherapie und eine geringere Läsionsgröße waren mit besseren lokalen Progressionsraten verbunden (HR, 0,2; $P < .001$ bzw. HR, 0,5; $P = .020$). Die Faktoren der RT-Dosisfraktionierung waren in keiner Analyse signifikant. Die Strahlentherapie kann somit als eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation gelten.

Referenzen:

572. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93:403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074/>

602. Pettengell R, Długosz-Danecka M, Andorsky D, Belada D, Georgiev P, Quick D, et al. Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306). *Br J Haematol.* 2020;188:240-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31879945/>

603. Czuczman M, Trněný M, Davies A, Rule S, Linton K, Wagner-Johnston N, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of Lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23:4127-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381416/>

604. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, Munoz J, Morgan D, Dang N, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood.* 2019;134:1024-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331917/>

605. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat J, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e511-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589977/>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [2].

B-Cell Lymphomas; Vers. 05.2022.

Zielsetzung

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Guidelines (NCCN® Guidelines) were developed [...] with the aim to provide recommendations for diagnostic workup, treatment, and surveillance strategies for the most common subtypes of NHL [...].

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zu Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit DLBCL ab dem 2. Rezidiv, wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (⇒ NCCN Guidelines Panel Disclosures)
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext¹,
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for B-cell Lymphomas an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in DLBCL published since the previous Guidelines update [...].

LoE/GoR

Tabelle 9: NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

¹ Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

Empfehlungen:

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^b

<p>SECOND-LINE THERAPY^{d,i,j} (intention to proceed to transplant)</p> <p>Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab <p>Other recommended regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab • MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab 	<p>SECOND-LINE THERAPY^{d,i,j} (non-candidates for transplant)</p> <p>Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • GemOx ± rituximab • Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine ± rituximab^{k,l} • Tafasitamab-cxix^m + lenalidomide <p>Other recommended regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab • DA-EPOCH ± rituximab • GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • Gemcitabine, vinorelbine ± rituximab (category 3) • Rituximab <p>Useful in certain circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin for CD30+ diseaseⁿ • Bendamustine^k ± rituximab (category 2B) • Ibrutinib^{n,o} (non-GCB DLBCL) • Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL) <p>Anti-CD19 CAR T-cell Therapy^f</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lisocabtagene maraleucel (category 2B)
<p>SECOND-LINE THERAPY (relapsed disease <12 mo or primary refractory disease)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD19 CAR T-cell therapy^f <ul style="list-style-type: none"> ▶ Axicabtagene ciloleucel (category 1) ▶ Lisocabtagene maraleucel 	<p>ANTI-CD19 CAR T-CELL THERAPY BRIDGING OPTIONS (Typically 1 or more cycles as necessary until CAR T-Cell product is available)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab • Polatuzumab vedotin-piiq ± rituximab ± bendamustine (bendamustine should be considered/added only after leukapheresis)
	<p>Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B) See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)</p> <p>See First-line Therapy on BCEL-C 1 of 6.</p> <p>See Third-Line and Subsequent Therapy on BCEL-C 3 of 6.</p> <p>See Footnotes on BCEL-C 4 of 6.</p>

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a

<p>CONSOLIDATION AFTER ALTERNATE SECOND-LINE THERAPY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases^d for CR/PR following alternative second-line therapy
<p>THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY^q</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD19 CAR T-cell therapy^f <ul style="list-style-type: none"> ▶ Axicabtagene ciloleucel ▶ Lisocabtagene maraleucel ▶ Tisagenlecleucel^s • Loncastuximab tesirine-lpyl^{m,t} • Selinexor (only after at least two lines of systemic therapy; including patients with disease progression after transplant or CAR T-cell therapy)^u

See First-line Therapy on [BCEL-C 1 of 6](#).
See Second-line Therapy on [BCEL-C 2 of 6](#).
See Footnotes on [BCEL-C 4 of 6](#).

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See [NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS
FOOTNOTES**

- ^a See references for regimens on [BCEL-C 5 of 6](#) and [BCEL-C 6 of 6](#).
- ^b Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tiuxetan.
- ^c In RCHOP-21, may consider increasing dose of rituximab to 500 mg/m² in men >60 y.
- ^d Inclusion of any anthracycline or anthracenedione in patients with impaired cardiac functioning should have more frequent cardiac monitoring.
- ^e There are limited published data regarding the use of these regimens; however, they are used at NCCN Member Institutions for the first-line treatment of DLBCL for patients with poor left ventricular function, very frail patients, and patients >80 years of age with comorbidities.
- ^f There are limited data for treatment of early-stage disease with these regimens; however, short-course chemotherapy + RT for stage I–II disease is practiced at NCCN Member Institutions.
- ^g If upward dose adjustment is necessary, doxorubicin should be maintained at base dose and not increased.
- ^h Concurrent high-dose methotrexate with dose-adjusted EPOCH can result in unacceptable toxicities.
- ⁱ If additional anthracycline is administered after a full course of therapy, careful cardiac monitoring is essential. Dexrazoxane may be added as a cardioprotectant.
- ^j Rituximab should be included in second-line therapy if there is relapse after a reasonable remission (>6 mo); however, rituximab should often be omitted in patients with primary refractory disease.
- ^k In patients intended to receive CAR T-cell therapy, bendamustine should be used with caution unless after leukapheresis prior to CAR T-cell therapy, since it could impact the success of the patient's T-cell collection.
- ^l Bendamustine, rituximab, and polatuzumab vedotin-piiq is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory DLBCL or HGBL with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6.
- ^m It is unclear if tafasitamab or loncastuximab tesirine or if any other CD-19 directed therapy would have a negative impact on the efficacy of subsequent anti-CD19 CAR T-cell therapy.
- ⁿ Brentuximab vedotin and ibrutinib are not options for second-line therapy for follicular lymphoma.
- ^o See [Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-F\)](#).
- ^p Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.
- ^q Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens ([BCEL-C 2 of 6](#)) that were not previously used.
- ^r See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).
- ^s Tisagenlecleucel is not FDA-approved for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.
- ^t Loncastuximab tesirine is FDA approved for relapsed or refractory DLBCL, high-grade B-cell lymphoma (HGBL) with translocation of MYC and BCL2 and/or BCL6 (double-/triple-hit lymphoma), and HGBL, NOS, as well as DLBCL arising from FL and MZL.
- ^u Selinexor is FDA approved only for DLBCL and transformed DLBCL arising from FL.

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS
REFERENCES**

- Second-line and Subsequent Therapy (continued)**
- CEPP (cyclophosphamide, etoposide, prednisone, procarbazine) ± rituximab
Chao NJ, Rosenber SA, and Horning SJ. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990;76:1293-1298.
- DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) ± rituximab
Mey UJ, Orloff KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600.
- Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.
- DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin) ± rituximab
Lignon J, Silvon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:262-269.
- Rigacci L, Fabbri A, Puccini B, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) +/-rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer* 2010;116:4573-4579.
- EPOCH + rituximab
Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000;18:3633-3642.
- Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:511-516.
- ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab
Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in relapsed and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.
- Martin A, Conde E, Aman M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. *A GEL/TAMO study*. *Haematologica* 2008;93:1829-1836.
- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin or carboplatin) ± rituximab
Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496.
- Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multicenter phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1523-1529.
- GemOX (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab
Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;80:127-132.
- Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:907-916.
- Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731.
- Gemcitabine, vinorelbine, rituximab
Papageorgiou ES, Tsirogitis P, Dimopoulos M, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Hematol* 2005;75:124-129.
- Xiros N, Economopoulos T, Valsami S, et al. Rituximab in combination with vinorelbine/gemcitabine chemotherapy in patients with primary refractory or early relapsed T cell rich B cell lymphoma. A pilot study. *Leuk Res* 2003;27:1097-1099.
- Ibrutinib
Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922-926.
- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab
Kevalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-8.
- Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.
- Lenalidomide ± rituximab
Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27:1902-1909.
- Czuczman MS, Trnieny M, Davies A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4127-4137.
- Tafasitamab + lenalidomide
Salles G, Duell J, Gonzales Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:378-388.
- Third-line and Subsequent Therapy**
- Caimi PF, Ai W, Alderucci JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:790-800.
- CAR T-Cell Therapy**
- Axicabtagene ciloleucel*
Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42.
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:640-654.
- Lisocabtagene maraleucel*
Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852.
- Kamdar M, Solomon SR, Amason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399:2294-2308
- Tisagenlecleucel*
Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [3].

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management

Zielsetzung

This guideline covers diagnosing and managing non-Hodgkin's lymphoma in people aged 16 years and over. It aims to improve care for people with non-Hodgkin's lymphoma by promoting the best tests for diagnosis and staging and the most effective treatments for 6 of the subtypes. Tests and treatments covered include excision biopsy, radiotherapy, immunochemotherapy and stem cell transplantation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben², externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

The following databases were included in the literature search:

- The Cochrane Library
- Medline and Premedline 1946 onwards
- Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards
- Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) 1900 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1900 onwards]

Subject specific databased used for certain topics:

- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) 1937 onwards
- PsycINFO 1806 onwards
- Allied and Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards

[...] searches were updated and re-run 8 weeks before the guideline was submitted to NICE for stakeholder consultation. [...] Any evidence published after this date was not included. For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

LoE

Tabelle 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. [...] Recommendations were based on the trade-

² In most cases the committee reaches decisions through a process of informal consensus, but sometimes formal voting procedures are used (siehe 'Developing NICE guidelines: the manual')

off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. [...] Terms used within this guideline are:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm (based on high quality evidence)
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients (based on high quality evidence)
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients (based on poor quality evidence or no evidence). The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Recommendations

Salvage therapy and consolidation with stem cell transplantation

Offer salvage therapy with multi-agent immunochemotherapy to people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are fit enough to tolerate intensive therapy:

- Explain that this is primarily to obtain sufficient response to allow consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation, but is also beneficial even if not followed by transplantation.
- Consider R-GDP immunochemotherapy, which is as effective as other commonly used salvage regimens and less toxic.

Offer consolidation with autologous stem cell transplantation to people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy) who are fit enough for transplantation.

Consider consolidation with allogeneic stem cell transplantation for people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy):

- that relapses after autologous stem cell transplantation or
- in whom stem cell harvesting is not possible.

Quality of the evidence

The quality of the evidence was moderate to very low using GRADE.

Evidence comparing transplantation to non-transplantation strategies was lacking. The randomised trials involving autologous transplantation compared different salvage chemotherapy regimens. Only non comparative studies were available for allogeneic transplantation. This limited the strength of the recommendation that the Guideline Committee (GC) were able to make about allogeneic transplantation.

Trade-off between clinical benefits and harms

The GC considered that the recommendation to offer salvage therapy and consolidation with autologous transplantation would prolong overall survival. Evidence from trials comparing different salvage chemotherapies followed by autologous stem cell transplant indicated overall survival of around 40% and event free survival around 30%.

The use of high dose therapy with autologous transplantation however is associated with toxicity including late effects and in some cases treatment related mortality.

The GC considered that the increased overall survival outweighed the harms due to acute and late effects.

The recommendation to consider salvage therapy R-GDP instead of R-DHAP, has the potential to reduce treatment related toxicity without adversely affecting overall survival. This recommendation was informed by a randomised trial which indicated R-GDP was as effective as R-DHAP with similar overall and event free survival, but with fewer serious adverse events (47% versus 60%).

Evidence about allogeneic stem cell transplant indicated overall survival of around 40% at five years with similar rates of acute and chronic graft versus host disease.

4.4.3.1 Clinical evidence

Evidence came from three randomised controlled trials, three retrospective cohort studies and four retrospective case series.

4.4.3.1.1 R-BEAM followed by ASCT versus B-BEAM followed by ASCT

Low quality evidence from one study of 224 patients reported that overall rate of grade 3-5 non-haematologic toxicities and grade 3-5 mucositis, but not other individual grade 3-5 non-haematologic toxicities, overall survival, progression-free survival, and treatment-related mortality were significantly lower in R-BEAM than B-BEAM (HRs not reported [BMT CTN 0401]).

4.4.3.1.2 R-ICE followed by ASCT versus R-DHAP followed by ASCT

One study (CORAL) with 477 patients provided moderate quality evidence that overall survival, progression-free survival, and event-free survival did not differ significantly between R-ICE and R-DHAP (HRs not reported).

4.4.3.1.3 (R-)GDP followed by ASCT versus (R-)DHAP followed by ASCT

One study with 619 patients (NCIC-CTG LY-12) provided low quality evidence that quality of life was significantly better or similar in (R-)GDP compared to (R-)DHAP and grade 3-4 nausea, febrile neutropenia and overall occurred significantly less in (R-)GDP than in (R-)DHAP, but the treatment groups did not differ in other individual grade 3-4 adverse events, overall survival, overall survival after transplantation, event-free survival, event-free survival after transplantation, overall response rate and rate of ASCT transplantation (HRs not reported),

4.4.3.1.4 R-ICE versus R-GDP as salvage chemotherapy

Low quality evidence from an indirect comparison of two randomised trials (CORAL and NCIC-CTG LY.12) suggested uncertainty about whether outcomes are better with R-GDP than with RICE.

4.4.3.1.5 R(if CD+)-ICE followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-DHAP followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-GDP followed by ASCT (if < 66 years and response)

Very low quality evidence from one study with 113 patients (Kusano et al, 2014) reported median second progression-free survival was longer in (R-)ICE than in two other two treatment groups combined and in (R-)ICE compared to (R-)DHAP alone, but not to (R-)GDP alone. There was significantly more grade 3-4 renal dysfunction with (R-)DHAP than in other two treatment groups, but the three treatment groups did not differ in overall or complete response, overall survival ((R-)ICE versus the other two treatment groups combined), median time from first progression to second progression or last follow up, and grade 3-4 haematological side effects (HRs not reported).

4.4.3.1.6 R-MICE versus R-DICEP

Oh et al (2015) provided very low quality evidence that median time to progression was significantly longer in R-MICE than R-DICEP (HR not reported; n = 38).

4.4.3.1.7 R-GemOx versus RICE

Very low quality evidence from one study with 65 patients (Zhang et al, 2011) suggest that neutrocytopenia and gastrointestinal tract reactions occurred significantly more in RICE than R-GemOx (HR not reported).

4.4.3.1.8 Allogeneic transplantation

Very low quality evidence about outcomes following allogeneic transplantation came from 4 retrospective case series (Avivi et al, 2014; Rigacci et al, 2012; Sirvent et al, 2010 and van Kampen et al, 2011) including 807 patients. Overall survival at five years after allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) ranged from 34% to 43% and five year progression free survival ranged from 30% to 37%. The rates of non-relapse mortality ranged from 28% to 38%, rates of acute graft-versus-host disease ranged from 32% to 51% and rates of chronic graft-versus-host disease ranged from 35% to 42%.

Referenzen:

Avivi I, Canals C, Vernant JP, Wulf G, Nagler A, Hermine O, et al. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(5):671-678.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) compared with dexamethasone, cytarabine, cisplatin (DHAP) salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: Final result of the phase III NCIC CTG study LY12. *Blood* 2012;120(21):745.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3490-3496.

Gisselbrecht C, Glass B, Fournier M, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. Salvage regimen with autologous stem cell transplantation with or without rituximab maintenance for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Coral final report. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 4):iv107.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;v 27(no. 15_suppl):8509.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch DC, Trněný M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2012;28(27):4184-4190.

Kusano Y, Terui Y, Nishimura N, Ueda K, Tadahiro G, Nitta H, et al. ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) was the best salvage regimen in patients with relapsed or refractory malignant lymphoma. *Blood* 2014;124(21):5432.

Oh DH, Ghosh S, Chua N, Kostaras X, Tilley D, Chu M, et al. Comparative effectiveness analysis of different salvage therapy intensities used for diffuse large B-cell lymphoma in Northern or Southern Alberta: an instrumental variable analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2015;56:1756-1762.

Rigacci L, Puccini B, Doderio A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 2012;91(6):931-939.

Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):78-85.

van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10): 1342-1348.

Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(13): 1662-1668.

Zhang H, Wang H, Fu K, Hou Y, Li W, Zhou S, et al. Comparative study of R-GemOx and RICE regimens as second-line treatments for refractory or relapsed DLBCL. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2011;38(18):1107-1110.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2022) am 12.12.2022

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	diffuse:ti,ab,kw NEXT large:ti,ab,kw NEXT b-cell:ti,ab,kw NEXT lymphoma*:ti,ab,kw
3	large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw
4	((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(dlbcl):ti,ab,kw
6	OR #1-#5}
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR small cleaved cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	OR #7-#8}
10	(PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw
11	((THRBCl OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw
12	{OR #6, #9-#11}
13	#12 with Cochrane Library publication date from Dec 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed, 12 December 2022

Standard filter for systematic reviews (SR), Team Information Management, Department of Medical Consultancy, Federal Joint Committee, last update on 02. January 2020.

#	Suchfrage
1	lymphoma, large b-cell, diffuse[mh]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
4	DLBCL[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
7	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
8	#6 OR #7
9	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
10	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
11	#5 OR #8 OR #9 OR #10

#	Suchfrage
12	(#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
13	((#12) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Guidelines in PubMed, 12 December 2022

Standard filter for guidelines, Team Information Management, Department of Medical Consultancy, Federal Joint Committee, last update on 02. January 2020.

#	Suchfrage
1	lymphoma, large b-cell, diffuse[mh]

#	Suchfrage
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
4	DLBCL[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
7	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
8	#6 OR #7
9	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
10	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*)
11	#5 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
13	((#12) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur am 12.12.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, Caro-Valenzuela J, Abd El Aziz M, Monsef I, et al.** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(9):Cd013365. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013365.pub2/epdf/full>.
2. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
3. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 12.12.2022]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
4. **Onkologie L, DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
5. **Onkologie L, DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
6. **Shargian L, Raanani P, Yeshurun M, Gafter-Gvili A, Gurion R.** Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 2022;198(5):838-846.
7. **Thuresson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J.** A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large b cell lymphoma. Adv Ther 2020;37(12):4877-4893.

8. **Ying Z, Song Y, Zhu J.** Effectiveness and safety of Anti-CD19 chimeric antigen receptor-T Cell immunotherapy in patients with relapsed/refractory large b-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:834113.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2023-B-088-z

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Name aller beteiligten Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) gehört zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Die Heilungsrate der aggressiven B-Zell-Lymphome liegt bei 60 - 70%.

Standard bei Patientinnen und Patienten (Pat.) im Rezidiv oder bei Refraktärität nach zwei oder mehr Vortherapien ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Sie richtet sich vor allem nach Allgemeinzustand und Komorbidität, bisherigem Ansprechen auf die Therapie, Biologie der Erkrankung und Patientenwunsch.

Formal unterscheiden wir traditionell in Therapieoptionen in kurativer und nicht-kurativer Intention.

Optionen in kurativer Intention sind

- CAR-T-Zellen
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Optionen in nicht-kurativer Intention sind

- Immunchemotherapie
- neue Arzneimittel (z. B. Antikörper-Drug-Konjugate).
- Chemotherapie

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Name aller beteiligten Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Inzwischen ist allerdings deutlich geworden, dass auch einzelne Pat. nach Therapie in nicht-kurativer Intention über lange Jahre progressionsfrei überleben, z. B. nach Polatuzumab Vedotin oder nach Tafasitamab / Lenalidomid. Ob wir heute von Heilung sprechen können, ist noch unklar.

Fragestellung

Der therapeutische Standard beim DLBCL nach mindestens zwei systemischen Vortherapien ändert sich derzeit kontinuierlich durch den Einsatz neuer Arzneimittel (CAR-T-Zellen, Polatuzumab Vedotin, Tafasitamab) in früheren Therapielinien.

Stand des Wissens

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls bzw. je nach Risikoprofil mit R-CHOP ähnlichen Protokollen. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.

Die Heilungsrate von Pat. mit DLBCL liegt bei etwa 60 - 70%.

Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]

Kontaktdaten

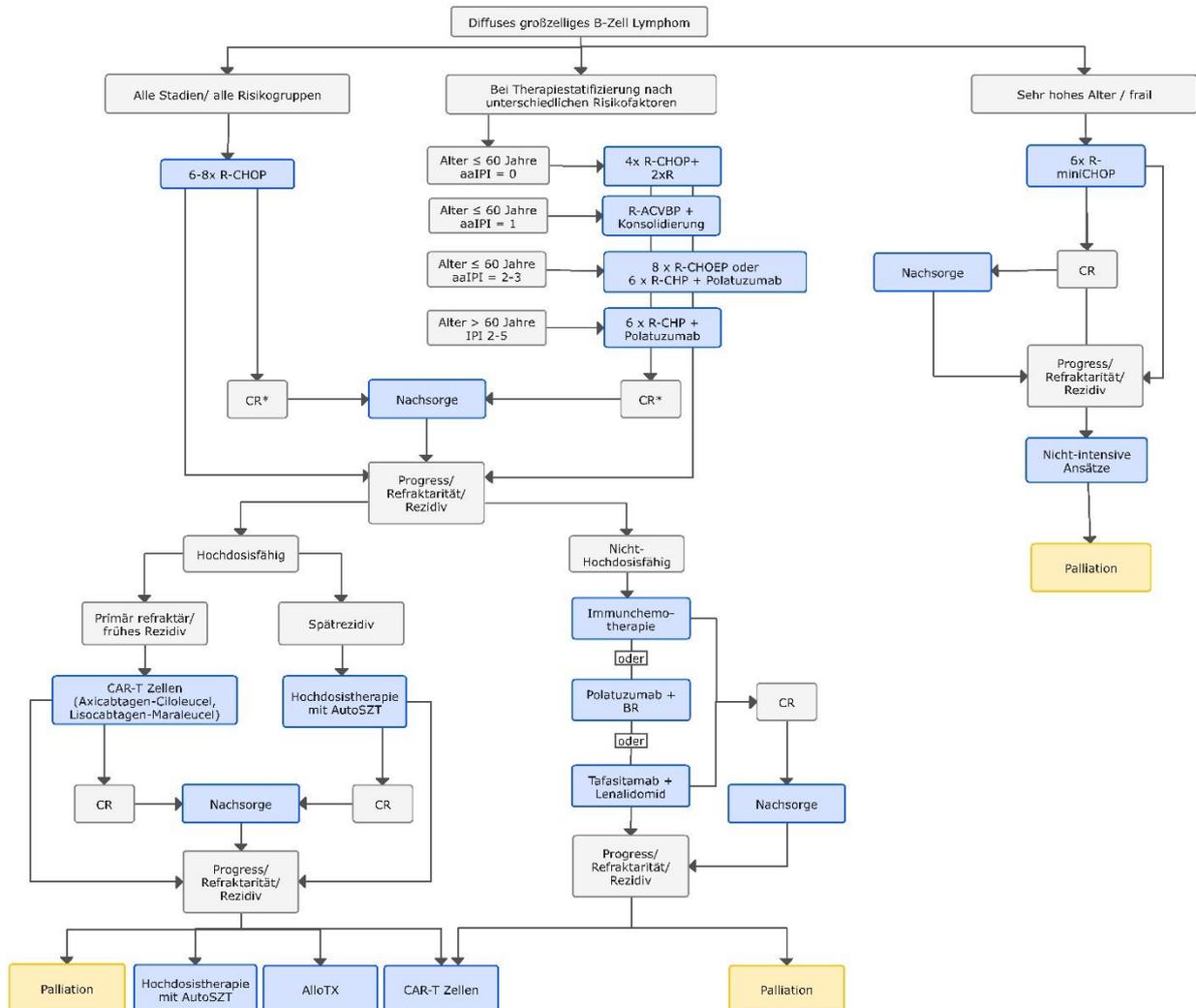
Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Name aller beteiligten Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie



* Bei umschriebenen PET positiven Restlymphomen sollte die Involved Site Radiotherapie erwogen werden.

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie <p><i>Name aller beteiligten Sachverständige:</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</p>
<p>Standard im Rezidiv oder bei Refraktärität nach einer Zweitlinientherapie ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Sie richtet sich vor allem nach Allgemeinzustand und Komorbidität, bisherigem Ansprechen auf die Therapie, Biologie der Erkrankung und Patientenwunsch. Der Therapiestandard ändert sich derzeit, nachdem der Einsatz von CAR-T-Zellen bereits im ersten Rezidiv hoch wirksam ist und empfohlen wird [2-4].</p> <p>Optionen beim rezidivierten oder refraktären diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien sind:</p> <p><u>Kurativer Anspruch</u></p> <ul style="list-style-type: none">- CAR-T-Zellen <p>Aktuell sind von der EMA (European Medicines Agency) die CAR T-Zell-Produkte Axicabtagen Ciloleucel, Lisocabtagen Maraleucel und Tisagenlecleucel für Pat. mit mindestens 2 Vortherapien zugelassen [5, 6, 7]. Die Indikation besteht entsprechend den Zulassungsstudien für Pat. mit einem rezidivierten/refraktären diffusen großzelligem B-Zell Lymphom, einem primären mediastinalen B-Zell Lymphom bzw. einem transformierten follikulären Lymphom.</p> <ul style="list-style-type: none">- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation <p>Jüngere Pat. mit chemorefraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosistherapie, oder Pat. im Rezidiv oder bei Refraktärität sind potenziell für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet [8, 9].</p> <ul style="list-style-type: none">- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation <p>In den letzten Jahrzehnten galt als Standardtherapie für Rezidive bei jüngeren Pat. (unterhalb des 60. Lebensjahr), aber auch bei älteren Pat. ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [10]. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht. Bei einem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv < 12 Monate ist dies nur selten der Fall. Als Induktionstherapie erwiesen sich die R-GDP, R-DHAP- bzw. R-ICE-Protokolle als gleichwertig [11, 12]. Für die Hochdosistherapie wird meist das BEAM-Protokoll</p>

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Name aller beteiligten Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

verwendet [11]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert. Die Hochdosistherapie bleibt eine Option nach einer CAR-T-Zelltherapie.

Nicht-kurativer Anspruch

Bei Pat., die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität für eine autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation bzw. eine CAR T-Zell-Therapie nicht in Frage kommen, ist das Behandlungsziel häufig palliativ. Ein kuratives Therapiekonzept erscheint möglich, wenn das Intervall zwischen vorheriger Therapie und dem Rezidiv lang ist.

- Immunchemotherapie

Neben dem R-GemOx-Regime [13] können auch intensivere Chemotherapie-Regime wie R-DHAP- oder R-ICE-Protokoll eingesetzt werden.

- neue Arzneimittel (z. B. Antikörper)

Eine wirksame Kombination besteht aus Rituximab, Bendamustin und dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab-Vedotin (Pola-BR). Diese Kombination ist bei Pat. im 1. Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, zugelassen. Die Zulassungsstudie für Pola-BR zeigte im Vergleich zu Rituximab und Bendamustin eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens [14].

Eine weitere wirksame und zugelassene, neue Option besteht aus dem Anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid [15, 16].

Eine ebenfalls vielversprechende Option sind bispezifische Antikörper. Hier hat Glofitamab (AntiCD20xCD3) bereits eine Zulassung durch die FDA für die Therapie von Pat. rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie erhalten [17].

- Chemotherapie

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Name aller beteiligten Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Für mehrfach rezidierte aggressive B-Zell-Lymphome stehen auch das Anthracendion-Derivat Pixantron oder Bendamustin zur Verfügung [18, 19].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in einer patientenindividuellen Therapie nach ärztlicher Maßgabe enthalten.

Literatur / Referenzen

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Locke FL, Miklos DB, Jacobson C et al.: Axicabtagene Ciloleucelel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:640-654, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2116133](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116133)
3. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al.: Lisocabtagene maraleucelel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 399:2294-2308, 2022. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)00662-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00662-6)
4. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D et al.: Second-Line Tisagenlecleucelel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:629-639, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2116596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116596)
5. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucelel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377:2531-2544. DOI:[10.1056/NEJMoa1707447](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447)
6. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med 2017; 377:2545-2554. DOI:[10.1056/NEJMoa1708566](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566)
7. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell

<p>Kontakt Daten</p> <p><i>Fachgesellschaften:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie <p><i>Name aller beteiligten Sachverständige:</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</p>
<p>transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J Clin Oncol 2011; 29:1342-1348. DOI:10.1200/JCO.2010.30.2596</p> <ol style="list-style-type: none">8. Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE et al.: Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 399:2294-2308, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00662-69. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15:757-766. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70161-510. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995; 333:1540-1545. PMID:747716911. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010; 28:4184-4190. DOI:10.1200/JCO.2010.28.161812. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 2014; 32:3490-3496. DOI:10.1200/JCO.2013.53.959313. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol 2007; 18:1363-1368. DOI:10.1093/annonc/mdm13314. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2020; 38:155-165. DOI:10.1200/JCO.19.0017215. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E et al.: Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 21:978-988, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30225-416. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E et al.: Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell

Kontakt Daten

Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Name aller beteiligten Sachverständige:

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

lymphoma. Haematologica Aug 19, 2021, Online ahead of print. DOI: [10.3324/haematol.2021.279802](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279802)

17. https://www.dgho.de/arbeitskreise/a-g/drg-gesundheitsoekonomie/nub-2023/2023_127-glofitamab-nub-anfrage-dgho_stand-2022-09-28_final.pdf
18. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al.: Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomized trial. Lancet Oncol 13:696-706, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70212-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70212-7)
19. Omachi K, Niitsu N, Uchida T et al.: Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. J Clin Oncol 31:2103-2109, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.46.5203](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.5203)