



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):

Odronextamab (follikuläres Lymphom, nach ≥ 2
Vortherapien)

Vom 22. Januar 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25
5.	Beschluss	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren.....	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43
5.1	Stellungnahme der Regeneron GmbH	43
5.2	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	59

5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	63
5.4	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	71
5.5	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	77
5.6	Stellungnahme der DGHO und GLA.....	81
D.	Anlagen	108
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	108
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	117

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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.
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

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 Odronextamab am 1. August 2025 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 31. Juli 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. November 2025 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 Odronextamab 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 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 Odronextamab 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 Odronextamab (Ordspono) gemäß Fachinformation

Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. Januar 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären folliculären Lymphom (r/r FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Odronextamab als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel und
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 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

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Odronextamab die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Bleomycin, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin sowie die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen. Darüber hinaus sind die Glucocorticoide Dexamethason und Methylprednisolon zugelassen.

Eine spezifische Zulassung zur Behandlung des follikulären Lymphoms weisen die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib, der Immunmodulator Lenalidomid, die Antikörper Epcoritamab, Mosunetuzumab, Obinutuzumab, Rituximab und Tafasitamab, der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib sowie die CAR-T-Zelltherapien Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel auf. Die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-

Ciloleucel ist für die Behandlung von Patientinnen und Patienten erst nach drei oder mehr systemischen Therapien zugelassen.

Die Zulassung von Duvelisib ist jedoch auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Wirkung vom 16. Februar 2026 widerrufen worden.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen in der vorliegenden Indikation eine Strahlentherapie sowie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Für die vorliegende Therapiesituation wird jedoch davon ausgegangen, dass weder eine Strahlentherapie noch eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab angezeigt ist.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:
- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 2. Oktober 2025)
 - Epcoritamab (Beschluss vom 6. März 2025)
 - Zanubrutinib (Beschluss vom 6. Juni 2024)
 - Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21. Dezember 2023)
 - Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022)
 - Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022)
 - Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)
 - Obinutuzumab (Beschlüsse vom 4. November 2021)
 - Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28. Oktober 2022):

- Off-Label-Indikationen für Fludarabin:

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

- 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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es sind keine schriftlichen Äußerungen eingegangen.

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.

Zunächst wird darauf hingewiesen, dass unabhängig davon, dass das folliculäre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf das

rezidierte oder refraktäre folliculäre Lymphom der Grade 1 bis 3a bezieht. Dies ist dadurch begründet, dass das folliculäre Lymphom vom Grad 3b gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt wird. Odronextamab weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf. Zudem wird dieses Vorgehen durch die neue WHO- Klassifikation 2022² zu lymphoiden Tumoren unterstützt, die mit der neuen Bezeichnung „folliculäre großzellige Lymphome“ die ehemals als „folliculäres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen folliculären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) abgrenzt.

Zudem wird angenommen, dass für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein einheitlicher Behandlungsstandard ableiten. Die S3-Leitlinie verweist auf eine individualisierte Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand bei der Wahl der Therapie eine besondere Rolle spielen.

Bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach Chemoimmuntherapie sollte gemäß S3-Leitlinie erneut eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Weiterhin geht aus der Leitlinie hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem folliculärem Lymphom eingesetzt werden sollen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, die einzige zugelassene Chemoimmuntherapie dar. Vor diesem Hintergrund wird Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, als Therapieoption für die individualisierte Therapie bestimmt.

Entsprechend der S3-Leitlinie kann in der rezidierten Therapiesituation insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden.

Eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Rituximab kann entsprechend der S3-Leitlinie vor allem bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach einer Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind.

Entsprechend der gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme der DGHO und GLA stellen Behandlungen mit CAR-T-Zelltherapien sowie mit dem bispezifischen Antikörper

² Allaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms; Leukemia (2022)

Mosunetuzumab relevante Behandlungsoptionen in der Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms dar. Für die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) und für den bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) wurde in der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2028 befristet. In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers werden Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie bestimmt.

Bei der CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um eine neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Sie wurde erst vor kurzem zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte mit Beschluss vom 2. Oktober 2025 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Lisocabtagen maraleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel steht eine weitere, für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 wurde für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten. Auch vor dem Hintergrund, dass mit Tisagenlecleucel bereits eine CAR-T-Zelltherapie mit konkreter Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Darüber hinaus werden die Chemotherapieregime CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) und MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison), jeweils in Kombination mit Rituximab, beziehungsweise bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Riuximabtherapie in Kombination mit Obinutuzumab, von der S3-Leitlinie empfohlen. Diese Chemotherapieregime sind jedoch in Kombination mit Rituximab beziehungsweise Obinutuzumab nicht zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel ging aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die bereits mehrfach rezidiviert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind³. Diese Chemo- beziehungsweise Chemoimmuntherapien werden daher nicht als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Weiterhin kommen entsprechend ihres Zulassungsstatus die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und Cyclophosphamid, jeweils als Monotherapie, grundsätzlich in Betracht. Für diese Monotherapien lässt sich aus der

³ Zusammenfassende Dokumentation des Nutzenbewertungsverfahrens zu D-953 Axicabtagen-Ciloleucel, Beschluss vom 21. Dezember 2023

vorliegenden Evidenz jedoch keine Empfehlung ableiten, weshalb sie keine geeigneten Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie darstellen.

Außerdem ist der PI3K-Inhibitor Idelalisib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Idelalisib wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. März 2015 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt, da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind. In Relation zum Stellenwert der anderen Therapieoptionen kommt Idelalisib basierend auf dem Stand der medizinischen Kenntnisse nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Beschluss vom 6. Juni 2024) wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Obinutuzumab festgestellt. In der schriftlichen Stellungnahme der Fachgesellschaften wird ausgeführt, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine weitere relevante Behandlungsoption in der Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms darstellt. Daher bestimmt der G-BA Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab als einen weiteren geeigneten Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie.

Des Weiteren ist Epcoritamab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem folliculären Lymphom zugelassen. In der Nutzenbewertung zu Epcoritamab wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen (Beschluss vom 6. März 2025). Der therapeutische Stellenwert von Epcoritamab kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Die Therapieoption wird daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei dem Wirkstoff Tafasitamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (Zulassung am 15. Dezember 2025). Der therapeutische Stellenwert dieser Behandlungsoption ist noch nicht abschließend beurteilbar, so dass Tafasitamab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, Rituximab-Monotherapie, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand zu berücksichtigen.

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Odronextamab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens die Phase-II-Studie ELM-2 heran. Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass ein indirekter Vergleich des Behandlungsarms der Studie ELM-2 mit einzelnen Armen aus Studien mit Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund von Herausforderungen einer vollumfänglichen Confounder-Adjustierung sowie der hohen Heterogenität stark vorbehandelter Studienpopulationen nicht durchgeführt wurde.

Studie ELM-2

In der noch laufenden, einarmigen Studie werden Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten (folliculärem Lymphom, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom) eingeschlossen und mit unterschiedlichen Dosierungsschema in Kohorten behandelt. Primärer Endpunkt der Studie ist das Tumoransprechen gemäß der Lugano-Klassifikation für maligne Lymphome nach Einschätzung eines unabhängigen Bewertungsgremiums.

Die Studie ELM-2 wird seit November 2019 in 92 Zentren in Asien, Australien, Nordamerika und Europa durchgeführt. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Datenschnitte vom 31. Januar 2023 und 20. Oktober 2023 vor. Zum letzten Datenschnitt waren 140 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine fachinformationskonforme Dosierung erhalten haben.

Fazit:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie ELM-2 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ordspono mit dem Wirkstoff Odronextamab.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen: zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid in Kombination

mit Rituximab, Rituximab Monotherapie, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie ELM-2 vor. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie ELM-2 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass ein indirekter Vergleich der Behandlungsarme der Studie ELM-2 mit einzelnen Armen aus Studien mit Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der verfügbaren Datenlage nicht zielführend erschien und daher nicht durchgeführt wurde. Ein Zusatznutzen von Odronextamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie ist somit 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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Zanubrutinib im gleichen Anwendungsgebiet zugrunde gelegt (Beschluss vom 6. Juni 2024).

Die geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet, die sich beispielsweise aus der Länge des Beobachtungszeitraums, durch Unklarheiten bei der Definition der spezifischen Therapien des Follikulären Lymphoms und aus fehlenden Angaben zu Häufigkeiten der einzelnen Therapien ergeben.

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 Ordspono (Wirkstoff: Odronextamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. September 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Odronextamab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit follikulärem 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 European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) und der neurologischen Toxizität, einschließlich des Immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

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

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

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Gemäß Fachinformation erfolgt für den Wirkstoff Odronextamab nach Abschluss der ersten 4 Zyklen und einer einwöchigen Pause eine Erhaltungstherapie im 14-Tage-Zyklus. Laut Fachinformation wird die Erhaltungstherapie auf einen 28-Tage-Zyklus umgestellt, wenn 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen (CR) vorliegt. Daraus resultiert eine Spanne in der Kostendarstellung, da der Zeitpunkt des Erreichens eines vollständigen Ansprechens patientenindividuell unterschiedlich ist. Beispielhaft wird für die Berechnung die Annahme getroffen, dass ein CR nach Abschluss des 4. Zyklus erreicht wurde.

Der Fachinformation von Obinutuzumab entsprechend ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Induktionsschema in Kombination mit Bendamustin über 6 Zyklen zu jeweils 28 Tagen vorgesehen. In Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Obinutuzumab wird die Dosis von Bendamustin (in Kombination mit Obinutuzumab) mit 90 mg/m^2 angegeben. Der Induktionsphase schließt sich eine Obinutuzumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression an.

Die Fachinformation von Mosunetuzumab sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie über 8 Zyklen zu jeweils 21 Tagen vor, wobei für Patientinnen und Patienten, die nach den 8 Zyklen ein vollständiges Ansprechen (CR) aufweisen, keine weitergehenden Behandlungszyklen erforderlich sind. Patienten, die nach den 8 Zyklen ein partielles Ansprechen (PR) aufweisen, werden weitere 9 Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) verabreicht.

CAR-T-Zell-Therapien

Bei 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 an.

Tisagenlecleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungszentren abgegeben und angewendet. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 beziehungsweise §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der jeweiligen Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Tisagenlecleucel wird entsprechend der Angaben in der zugrunde liegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Odronextamab-Monotherapie</i>				
Odronextamab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 21-Tage-Zyklus	4	<u>Zyklus 1:</u> 6	15
	<u>Zyklus 2 bis 4:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus		<u>Zyklus 2 bis 4:</u> 3	
	<u>Erhaltungstherapie:</u> 1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 14 Tage (bis 9. Monat CR), danach 1 x alle 28 Tage	19,3 – 19,6	1	19,3 – 19,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</i>				
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>				
Bendamustin	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 und 2 eines 28- Tages-Zyklus	6	2	12
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklen; <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 <u>Zyklen 2 bis 6:</u>	6	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 - 6:</u> 1	8

	Tag 1			
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	3,2	1	3,2
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	12	21	252
Rituximab	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus	1	4	4
	<u>Erhaltungstherapie:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4	1	4
<i>Rituximab-Monotherapie</i>				
Rituximab	1 x wöchentlich für 4 Wochen	4	1	4
<i>Mosunetuzumab</i>				
Mosunetuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8 - 17	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 – 8 bzw. 17:</u> 1	10 - 19
<i>Tisagenlecleucel</i>				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
<i>Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>				
Zanubrutinib	kontinuierlich, 1 x oder 2 x täglich	365	1	365
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklen; <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 <u>Zyklen 2 bis 6:</u> Tag 1	6	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 - 6:</u> 1	8
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2 Monate	3,2	1	3,2

Verbrauch:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴

Für Tisagenlecleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen beziehungsweise Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden der Patientin beziehungsweise dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche beziehungsweise Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen beziehungsweise Infusionsbeutel.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Odronextamab-Monotherapie</i>					
Odronextamab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 0,2 mg Tag 8 und 9: 2 mg Tag 15 und 16: 10 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 0,2 mg Tag 8 und 9: 2 mg Tag 15 und 16: 10 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1 und 2: 1 x 2 mg Tag 8 und 9: 1 x 2 mg Tag 15 und 16: 5 x 2 mg	15	14 x 2 mg + 9 x 80 mg
	<u>Zyklus 2 -4:</u> Tag 1, 8 und 15: 80 mg	<u>Zyklus 2 -4:</u> Tag 1, 8 und 15: 80 mg	<u>Zyklus 2 -4:</u> Tag 1, 8 und 15: 1 x 80 mg		
	160 mg	160 mg	2 x 80 mg	19,3 – 19,6	38,6 x 80 mg – 39,2 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</i>					
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	11,2	11,2 x 1 000 mg
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>					
Lenalidomid	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	252,0	252 x 20 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8,0	8 x 500 mg + 24 x 100 mg
<i>Rituximab-Monotherapie</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4,0	4 x 500 mg + 12 x 100 mg
<i>Tisagenlecleucel</i>					

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren: <http://www.gbe-bund.de/>)

Tisagenlecleucel	0,6 - 6 × 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körper- gewicht)	0,6 - 6 × 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen	1 Einzel- infusionsbeutel	1,0	1 Einzelinfusions- beutel
Mosunetuzumab					
Mosunetuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 x 1 mg Tag 15: 2 x 30 mg	10,0 (8 Zyklen) – 19,0 (17 Zyklen)	3 x 1 mg + 10 x 30 mg – 3 x 1 mg + 19 x 30 mg
	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 2 x 30 mg		
	<u>Zyklus 3 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1: 30 mg	<u>Zyklus 3 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1: 30 mg	<u>Zyklus 3 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1: 1 x 30 mg		
Zanubrutinib + Obinutuzumab					
Zanubrutinib	160 mg – 320 mg	320 mg	4 x 80 mg oder 2 x 160 mg	365,0	1 460 x 80 mg oder 730 x 160 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	11,2	11,2 x 1 000 mg

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.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odronexamab 2 mg	1 IFK	113,41 €	1,77 €	5,65 €	105,99 €
Odronexamab 80 mg	1 IFK	4 016,67 €	1,77 €	226,10 €	3 788,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 653,78 €	1,77 €	208,35 €	1 443,66 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	337,73 €	1,77 €	41,31 €	294,65 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	422,90 €	1,77 €	52,08 €	369,05 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	101,23 €	1,77 €	11,38 €	88,08 €
Lenalidomid 20 mg ⁵	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Mosunetuzumab 1 mg	1 IFK	275,87 €	1,77 €	14,65 €	259,45 €
Mosunetuzumab 30 mg	1 IFK	7 751,61 €	1,77 €	439,40 €	7 310,44 €
Obinutuzumab 1 000 mg	1 IFK	2 649,25 €	1,77 €	148,01 €	2 499,47 €
Rituximab 500 mg ⁵	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
Rituximab 100 mg ⁵	2 IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €
Zanubrutinib 80 mg	120 HKP	5 479,32 €	1,77 €	0,00 €	5 477,55 €
Zanubrutinib 160 mg	60 FTA	5 479,32 €	1,77 €	0,00 €	5 477,55 €
<i>CAR-T-Zell-Therapeutikum</i>					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels	
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 € ⁶	239 000,00 €	
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2025

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.

⁵ Festbetrag

⁶ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB 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.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

CAR-T-Zell-Therapie

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in der Fachinformation für Tisagenlecleucel lediglich empfohlen.

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

Bei 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 Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1000 Zellen/ μl liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($250 \text{ mg/m}^2 = 477,5 \text{ mg}$) und Fludarabin ($25 \text{ mg/m}^2 = 47,8 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion beim folliculärem Lymphom 5 bis 9 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

Patientinnen beziehungsweise Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Bei einer Therapie mit Lenalidomid, Obinutuzumab, Rituximab und Zanubrutinib sind Patientinnen beziehungsweise Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden⁷.

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren.⁸

⁷ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

⁸ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf

Diese Untersuchungen sind nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf 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/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Odronextamab							
Prä- und Postmedikation							
Dexamethason ⁵ 10 mg p.os.	100 TAB zu 2 mg	32,94 €	1,77 €	0,00 €	31,17 €	8	31,17 €
Dexamethason ⁵ 20 mg, i. v.	10 AMP zu 4 mg	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €	7	58,84 €
Dexamethason ⁵ 10 mg; i.v.	10 ILO à 4 mg	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €	1	14,71 €
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg KG = 7,8 mg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	8	70,20 €
Paracetamol ⁵ 500 mg ⁹ – 1 000 mg	10 TAB zu 500 mg – 10 TAB zu 1 000 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	8,0	2,68 €
		- 3,32 €	- 0,17 €	- 0,14 €	- 3,01 €		- 3,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Tisagenlecleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 250 mg/m ² = 477,5 mg	1 PIJ zu 500 mg	23,76 €	1,77 €	1,57 €	20,42 €	3,0	61,26 €
Fludarabin 25 mg/m ² = 47,8 mg	1 IFK zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	335,04 €
Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Hepatitis-C	-	-	-	-	9,02 €	1,0	9,02 €

⁹ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 mg – 1 000 mg zurückgegriffen.

HCV-Antikörper - Status (GOP 32618)							
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1,0	4,09 €
Rituximab							
Prämedikation für Rituximab-Monotherapie							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	4,0	35,10 €
Paracetamol ⁵ (500 mg – 1 000 mg, p.o.) ⁹	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	4,0	2,68 €
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		3,01 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Prämedikation für Rituximab + Lenalidomid							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	8,0	70,20 €
Paracetamol ⁵ (500 mg – 1 000 mg, p.o.) ⁹	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	8,0	2,68 €
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		3,01 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Mosunetuzumab							
Prämedikation für die ersten beiden Zyklen							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	4,0	35,10 €
Paracetamol ⁵ (500 mg – 1 000 mg, p.o.) ⁹	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	4,0	2,68 €
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		3,01 €
Dexamethason ⁵ (20 mg, i. v.) ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	10 AMP zu 4 mg	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €	4,0	29,42 €
Bendamustin + Obinutuzumab							
Hepatitis-B Oberflächen-	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €

antigenstatus (GOP 32781)							
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
<i>Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>							
Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2025

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 folgen den 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 Satz 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.

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 Unternehmen. 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 Satz 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:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

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.

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Odronextamab handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer

und -teilnehmerinnen beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers ≥ 5 % Prozent (5,6% bzw. 6,7%).

Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt über die Studien ELM-1 und ELM-2 zwei verschiedene Anteilswerte für Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V. Hiervon bezieht sich ein Anteilswert auf Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (5,57 %), der andere Anteilswert bezieht sich auf einen Teil dieser Studienpopulation – Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) oder DLBCL (6,68 %).

Es ist zu beachten, dass für die ELM-1-Studie die Angaben zur B-Zell-NHL-Kohorte heranzuziehen sind, da für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels Daten dieser Kohorte – statt ausschließlich der FL- bzw. DLBCL-Kohorte – vorgelegt wurden und die Rekrutierung für die B-Zell-NHL-Kohorte abgeschlossen ist. Für die ELM-2-Studie ist gemäß der vorgelegten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers die Rekrutierung der B-Zell-NHL-Kohorte noch nicht abgeschlossen, sodass stattdessen die FL- bzw. DLBCL-Kohorte heranzuziehen ist, für die die Rekrutierung abgeschlossen ist. Unter Berücksichtigung dieser Kohorte sowie der B-Zell-NHL-Kohorte der Studie ELM-1 liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin über 5 %.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

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. März 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. August 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 31. Juli 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Odronextamab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Juli 2025 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 Odronextamab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Oktober 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. November 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Dezember 2025 statt.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 13. Januar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. März 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Dezember 2025 7. Januar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. Januar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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)

Odronextamab (follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 22. Januar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 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 18. September 2025 (BAnz AT 14.01.2026 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Odronextamab gemäß dem Beschluss vom 22. Januar 2026 zu dem Anwendungsgebiet: „Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom“ nach Nummer 6 folgende Angaben angefügt:**

Odronextamab

Beschluss vom: 22. Januar 2026

In Kraft getreten am: 22. Januar 2026

BAnz AT 17.03.2026 B6

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2024):

Ordspiono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. Januar 2026):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären folliculären Lymphom (r/r FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel und
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären folliculären Lymphom (r/r FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-101), sofern nicht anders indiziert.

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		

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

Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären folliculären Lymphom (r/r FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

circa 370 bis 840 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 Ordspono (Wirkstoff: Odronextamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. September 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Odronextamab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit folliculärem 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 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 Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und zu der neurologischen Toxizität, einschließlich des Immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Odronextamab Monotherapie</i>	
Odronextamab	181 830,74 € - 184 104,02 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>177,60 € - 177,93 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</i>	
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>	
Bendamustin	6 148,05 €
Obinutuzumab	27 994,06 €
Gesamt	34 142,11 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>10,49 €</i>
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>	
Lenalidomid	428,68 €
Rituximab	21 535,20 €
Gesamt	21 963,88 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>83,37 € - 83,70 €</i>
<i>Rituximab Monotherapie</i>	
Rituximab	10 767,60 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>48,27 € - 48,60 €</i>
<i>Tisagenlecleucel</i>	
Tisagenlecleucel	239 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>419,90 €</i>
<i>Mosunetuzumab Monotherapie</i>	
Mosunetuzumab	73 882,75 € - 139 676,71 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>67,20 € - 67,53 €</i>
<i>Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>	
Zanubrutinib	66 643,53 €
Obinutuzumab	27 994,06 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt	94 637,59 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	10,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2025)

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					
<i>Odronextamab Monotherapie</i>					
Odronextamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1 - 4:</u> 4 <u>Erhaltungstherapie:</u> 1	<u>Zyklus 1 - 4:</u> 15 <u>Erhaltungstherapie:</u> 19,3 – 19,6	3 430 € - 3 460 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	6	1 200 €
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 - 9:</u> 1	11,2	1 120 €
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Induktions- therapie:</u> 4 <u>Erhaltungs- therapie:</u> 1	<u>Induktions- therapie:</u> 1 <u>Erhaltungs- therapie:</u> 4	800 €
<i>Rituximab Monotherapie</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	4	400 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern				
<i>Tisagenlecleucel - 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>Mosunetuzumab Monotherapie</i>					
Mosunetuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>ab Zyklus 2:</u> 1	10 - 19	1 000 € - 1 900 €
<i>Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 - 9:</u> 1	11,2	1 120 €

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:

Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären folliculären Lymphom (r/r FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

- 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.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Odronex tamab handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt ≥ 5 Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. Januar 2026 in Kraft.

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

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 17.03.2026 B6

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Juli 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Odronextamab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Odronextamab (follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Odronextamab (follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Odronextamab
- **Handelsname:** Ordspono
- **Therapeutisches Gebiet:** follikuläres Lymphom (FL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Regeneron GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-08-01-D-1231

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.11.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.11.2025
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 1,28 MB)

Modul 2

(PDF 410,47 kB)

Modul 3

(PDF 2,18 MB)

Modul 4

(PDF 3,49 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,57 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1249/>

03.11.2025 - Seite 1 von 4

Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (r/r FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Odronextamab als Monotherapie

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab- Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel und
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Stand der Information: August 2025

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 Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.11.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 855,14 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 210,71 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.11.2025
 - Mündliche Anhörung: 08.12.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.12.2025 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 37,34 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 Ärztesellschaften 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 **24.11.2025** 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 - Odronextamab - 2025-08-01-D-1231*). 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 beigefügt 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 08.12.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.12.2025 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: Ende Januar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Dezember 2025 um 14:45 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
Regeneron GmbH	24.11.2025
Gilead Sciences GmbH	13.11.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.11.2025
AstraZeneca GmbH	21.11.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.11.2025
DGHO, GLA	25.11.2025

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
Regeneron GmbH						
Frau Briswalter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Rüb	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Flach	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Gottswinter	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Gilead Sciences GmbH						
Herr Dr. Finzsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herr Dr. Kirschner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau MacDonald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AstraZeneca GmbH						
Frau von Salisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, GLA						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Buske	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Heß	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Scholz	nein	ja	ja	nein	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Regeneron GmbH

Datum	24. November 2025
Stellungnahme zu	Odronextamab (Ordspano®), Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien 2025-08-01-D-1231
Stellungnahme von	<i>Regeneron GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 3. November 2025 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Odronextamab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) auf der Website des G-BA unter der Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1231 veröffentlicht.</p> <p>Die Regeneron GmbH (im Folgenden: Regeneron) als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer für das Inverkehrbringen sowie das Nutzendossier von Odronextamab (Ordspono®) möchte im Folgenden zur genannten Nutzenbewertung Stellung nehmen.</p>	
<p>Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</p> <p>Die vom G-BA bestimmte zVT im Anwendungsgebiet des rezidivierten oder refraktären (r/r) follikulären Lymphoms (FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung des IQWiG eine</p> <p>„individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, • Lenalidomid + Rituximab, • Rituximab Monotherapie, • Mosunetuzumab, • Tisagenlecleucel und • Zanubrutinib + Obinutuzumab“ [1]. <p>Grundsätzlich folgt Regeneron der Bestimmung einer individualisierten Therapie als zVT. Jedoch ist vor dem Hintergrund der sich rapide</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.3 ff.:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (r/r FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Odronextamab als Monotherapie:</p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, – Lenalidomid + Rituximab, – Rituximab Monotherapie,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wandelnden Therapielandschaft aus Sicht von Regeneron zwingend eine Aktualisierung der zVT erforderlich, um den aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse und derzeitigen Therapiestandard angemessen abzubilden. Insbesondere sind als spezifisch für mehrfach vorbehandelte Patienten zugelassene, hochwirksame und etablierte Wirkstoffe die weiteren CAR-T-Zelltherapien Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen ciloleucel sowie der bispezifische Antikörper Epcoritamab als Bestandteil der zVT zu berücksichtigen. Hingegen können verschiedene Rituximab- und Obinutuzumab-basierte Therapieoptionen aufgrund ihrer begrenzten therapeutischen Relevanz in späten Therapielinien nicht länger regelhaft als zweckmäßig angesehen werden.</p> <p>Somit ergibt sich aus Sicht von Regeneron gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse folgende zVT für Odronextamab:</p> <p>Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Axicabtagen ciloleucel (gemäß Zulassung ab der 4. Therapielinie), • Epcoritamab, • Lisocabtagen maraleucel, • Mosunetuzumab, • Tisagenlecleucel, • Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab. <p>Im Folgenden wird diese Aktualisierung der zVT aus Sicht von Regeneron im Detail erörtert.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Mosunetuzumab, – Tisagenlecleucel und – Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab <p>[...]</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Odronextamab die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Bleomycin, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin sowie die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen. Darüber hinaus sind die Glucocorticoide Dexamethason und Methylprednisolon zugelassen.</p> <p>Eine spezifische Zulassung zur Behandlung des folliculären Lymphoms weisen die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib, der Immunmodulator Lenalidomid, die Antikörper Epcoritamab, Mosunetuzumab, Obinutuzumab, Rituximab und Tafasitamab, der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib sowie die CAR-T-Zelltherapien Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel auf. Die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel ist für die Behandlung von Patientinnen und Patienten erst nach drei oder mehr systemischen Therapien zugelassen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Begründung der zVT-Aktualisierung</p> <p>Aufgrund des rapiden Wandels der Therapielandschaft – mit mehreren innerhalb weniger Jahre neu zugelassenen Therapieoptionen spezifisch im vorliegenden Anwendungsgebiet des r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien – ist aus Sicht von Regeneron die Aktualität der zur Bestimmung der zVT herangezogenen Evidenz und Therapieempfehlungen von besonderer Bedeutung. Da die zVT-Bestimmung des G-BA auf einer bereits im September 2023 durchgeführten Evidenzrecherche und somit u. a. auf den Empfehlungen der nicht mehr gültigen S3-Leitlinie (mit einem Recherchezeitraum nur bis zum Jahr 2017 [2]) beruht [3], spiegelt sie diesen Wandel des Therapiestandards nicht wider. Damit die zVT den aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse und die patientenindividuell bestmögliche und zweckmäßige (Vergleichs-) Behandlung abbildet, sind folgende Aktualisierungen erforderlich.</p> <p><i>Berücksichtigung von hochwirksamen CAR-T-Zelltherapien und bispezifischen Antikörpern</i></p> <p>Neben der vom G-BA bereits benannten CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel sind aus Sicht von Regeneron auch die weiteren zur Behandlung des r/r FL zugelassenen CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen ciloleucel, entsprechend der Zulassung nach drei oder mehr systemischen Therapien [4], und Lisocabtagen maraleucel in die zVT aufzunehmen, da beide Wirkstoffe gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen und Ausführungen medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften ebenfalls Bestandteil des Therapiestandards beim r/r FL sind. Aus dem gleichen Grund ist neben dem bereits berücksichtigten Wirkstoff Mosunetuzumab auch Epcoritamab als weiterer zugelassener bispezifischer Antikörper in die</p>	<p>Die Zulassung von Duvelisib ist jedoch auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Wirkung vom 16. Februar 2026 widerrufen worden.</p> <p>zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen in der vorliegenden Indikation eine Strahlentherapie sowie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Für die vorliegende Therapiesituation wird jedoch davon ausgegangen, dass weder eine Strahlentherapie noch eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Odronextamab angezeigt ist.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 2. Oktober 2025) – Epcoritamab (Beschluss vom 6. März 2025) – Zanubrutinib (Beschluss vom 6. Juni 2024) – Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21. Dezember 2023) – Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) – Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) – Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022) – Obinutuzumab (Beschlüsse vom 4. November 2021) – Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015) <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28. Oktober 2022):</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zVT aufzunehmen. So empfiehlt die aktuelle US-amerikanische Leitlinie des <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN; Stand August 2025), zu der eine Vorgängerversion auch in der Evidenzrecherche des G-BA identifiziert worden war [3], Axicabtagen ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, Tisagenlecleucel, Epcoritamab und Mosunetuzumab gleichermaßen als „<i>preferred regimens</i>“ ab der dritten Behandlungslinie [5]. In der ebenfalls kürzlich aktualisierten deutschen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO; Stand Juli 2025), die eine besondere Bedeutung für den deutschen Versorgungskontext hat, werden analog <u>alle</u> zugelassenen CAR-T-Zelltherapien und bispezifischen Antikörper – d. h. Axicabtagen ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, Tisagenlecleucel, Epcoritamab, Mosunetuzumab sowie der hier zu bewertende Wirkstoff Odronextamab – gleichermaßen als Therapieoptionen mit hoher Wirksamkeit im hier relevanten stark vorbehandelten Patientenkollektiv empfohlen, insbesondere im Falle eines Frührezidivs, hoher Tumorlast oder Krankheitsdynamik [6].</p> <p>Dass neben Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab auch die Wirkstoffe Axicabtagen ciloleucel, Epcoritamab und Lisocabtagen maraleucel bereits in der deutschen Versorgung etablierte Bestandteile des Therapiestandards sind, geht neben obigen Leitlinienempfehlungen auch aus den Aussagen klinischer Fachexperten hervor. So wurde Axicabtagen ciloleucel in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von den klinischen Sachverständigen, zum damaligen Zeitpunkt gemeinsam mit Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab, als Therapieansatz der Wahl angesehen [7]. Auch die zum Beratungsgespräch zu Odronextamab im Rahmen der Beteiligung von Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB V i. V. m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6.</p>	<p>– Off-Label-Indikationen für Fludarabin:</p> <p>Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).</p> <p>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.</p> <p>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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es sind keine schriftlichen Äußerungen eingegangen.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingegangenen Stellungnahmen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der DGHO hatten Axicabtagen ciloleucel (neben Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab) bereits als wichtige neue Therapieoption benannt, die bei günstigem Toxizitätsprofil hohe Remissionsraten auch bei Patienten ermöglicht, die bereits Chemoimmuntherapien erhalten haben und mit konventionellen Therapeutika häufig nicht mehr in Remission zu bringen sind [8]. In der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zum Wirkstoff Epcoritamab bestätigten klinische Experten ebenfalls dessen hohe praktische Relevanz im deutschen Versorgungskontext, insbesondere auch zur Behandlung von Patienten mit möglicherweise aggressivem Krankheitsverlauf [9]; zudem wurden für Epcoritamab im Vergleich zu Mosunetuzumab eine numerisch höhere Gesamtansprechrate und Rate eines vollständigen Ansprechens beobachtet [10]. Im Rahmen der kürzlich abgeschlossenen Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel betonten die klinischen Sachverständigen den bereits hohen Stellenwert des Wirkstoffs, u. a. aufgrund der besonders hohen Raten an Komplettremissionen, des langen progressionsfreien Überlebens sowie der vergleichsweise sehr guten Verträglichkeit [11], sodass inzwischen auch dieser Wirkstoff als essenzieller Bestandteil der zVT anzusehen ist. Generell ist aus verschiedenen mündlichen Anhörungen klar ersichtlich, dass CAR-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper aus Sicht klinischer Fachexperten die Therapieansätze der Wahl beim r/r FL, insbesondere bei aggressiven Krankheitsverläufen, und folglich Teil der zVT im Anwendungsgebiet sind, wie beispielsweise zuletzt im Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel diskutiert [11].</p>	<p>therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Zunächst wird darauf hingewiesen, dass unabhängig davon, dass das folliculäre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf das rezidierte oder refraktäre folliculäre Lymphom der Grade 1 bis 3a bezieht. Dies ist dadurch begründet, dass das folliculäre Lymphom vom Grad 3b gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt wird. Odronextamab weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf. Zudem wird dieses Vorgehen durch die neue WHO- Klassifikation 2022¹ zu lymphoiden Tumoren unterstützt, die mit der neuen Bezeichnung „folliculäre großzellige Lymphome“ die ehemals als „folliculäres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen folliculären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) abgrenzt.</p>

¹ Allaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms; Leukemia (2022)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Unzweckmäßigkeit Rituximab- oder Obinutuzumab-basierter Therapie-regime</i></p> <p>Hingegen sind aus Sicht von Regeneron die vom G-BA als Bestandteil der zVT benannten Rituximab- oder Obinutuzumab-basierten Therapie-regime nicht mehr regelhaft als zweckmäßige Behandlung für das hier relevante stark vorbehandelte Patientenkollektiv in der dritten oder einer späteren Therapielinie anzusehen. Rituximab, v. a. als Teil verschiedener Immunchemotherapieregime, ist fester Bestandteil des Therapie-standards in der Erst- und Zweitlinienbehandlung [5, 6, 12]. Somit haben nahezu alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet schon mindestens eine Rituximab-basierte Therapie erhalten und darauf nicht angesprochen oder ein Rezidiv nach dieser Therapie erlitten. Von einem klinischen Nutzen einer erneuten Rituximab-basierten (Chemo-)Immun-therapie in der dritten oder einer späteren Therapielinie ist daher regelhaft nicht auszugehen. Dementsprechend wurden vom G-BA Rituximab-basierte Chemoimmuntherapien, die auch gemäß Aussagen klinischer Sachverständiger eine untergeordnete Rolle im vorliegenden An-wendungsgebiet spielen [7], nicht in die zVT aufgenommen. Eine Monotherapie mit Rituximab hingegen wurde vom G-BA noch als Bestandteil der zVT berücksichtigt, womöglich, da diese Therapie gemäß der – allerdings nicht mehr gültigen und auf einem Recherchestand von 2017 basierenden – S3-Leitlinie noch als mögliche Option für ältere und komorbide Patienten erwogen wurde [2, 12, 13]. Für dieses Patienten-kollektiv steht inzwischen jedoch mit Zanubrutinib + Obinutuzumab eine spezifisch im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Therapie-</p>	<p>Zudem wird angenommen, dass für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.</p> <p>Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein einheitlicher Behandlungsstandard ableiten. Die S3-Leitlinie verweist auf eine individualisierte Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand bei der Wahl der Therapie eine besondere Rolle spielen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach Chemoimmuntherapie sollte gemäß S3-Leitlinie erneut eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Weiterhin geht aus der Leitlinie hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom eingesetzt werden sollen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>option zur Verfügung, die gemäß DGHO-Leitlinie „speziell bei älteren Patienten mit Komorbiditäten diskutiert werden kann“ und auch aus Sicht klinischer Sachverständiger als gut verträglich und breit einsetzbar angesehen wird [6, 14, 15]. Gemäß Aussagen klinischer Fachexperten kommt eine Rituximab-Monotherapie heutzutage hauptsächlich zum Einsatz, wenn ein palliativer Ansatz im Vordergrund steht [7]. Das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Wirkstoffs Odronextamab umfasst jedoch ausschließlich Patienten, die nicht mit palliativer Intention behandelt werden sollen, sondern für eine gezielte Therapie mit dem Ziel einer langfristigen Remissionsinduktion – wie hier einer bispezifischen Antikörpertherapie – infrage kommen. Daher ist eine Rituximab-Monotherapie, die nur ein deutlich kürzeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu beispielsweise Chemoimmuntherapien erlaubt [12], aus Sicht von Regeneron nicht als zweckmäßig anzusehen. Im Einklang hiermit führt die DGHO weder in ihrer Leitlinie noch in Stellungnahmen zu Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet eine Rituximab-Monotherapie als Option beim behandlungspflichtigen FL nach mindestens zwei Vortherapien auf und sprach sich im Rahmen der mündlichen Anhörung eines kürzlichen Nutzenbewertungsverfahrens explizit gegen die Eignung der Rituximab-Monotherapie als zVT aus [9, 16].</p> <p>Gesondert zu betrachten ist die Kombination von Rituximab mit dem Immunmodulator Lenalidomid, die keine Chemoimmuntherapie im engeren Sinne darstellt. Jedoch wird auch für diese – bereits ab dem ersten Rezidiv zugelassene – Kombination gemäß den Ausführungen klinischer Sachverständiger, ähnlich wie für Chemoimmuntherapien, ein</p>	<p>Erhaltungstherapie, die einzige zugelassene Chemoimmuntherapie dar. Vor diesem Hintergrund wird Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, als Therapieoption für die individualisierte Therapie bestimmt.</p> <p>Entsprechend der S3-Leitlinie kann in der rezidierten Therapiesituation insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden.</p> <p>Eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Rituximab kann entsprechend der S3-Leitlinie vor allem bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach einer Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind.</p> <p>Entsprechend der gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme der DGHO und GLA stellen Behandlungen mit CAR-T-Zelltherapien sowie mit dem bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab relevante Behandlungsoptionen in der Behandlung des rezidierten oder refraktären folliculären Lymphoms dar. Für die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) und für den bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) wurde in der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einsatz primär in früheren Linien und eine untergeordnete Rolle in den hier relevanten späten Therapielinien gesehen [6, 7, 14]. Vielmehr werden bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien als „Therapieansätze der Wahl“ angesehen [7]. Für Patienten, für die diese Optionen möglicherweise nicht infrage kommen, stellt Zanubrutinib + Obinutuzumab, wie oben bereits ausgeführt, gemäß klinischen Experten und Leitlinien eine gut verträgliche, breit einsetzbare Alternative dar [6, 14]. Die aktuelle Leitlinie der DGHO führt Rituximab + Lenalidomid zwar – in Abhängigkeit von der Vortherapie – als weitere mögliche Therapieoption im Falle längerer Remissionsdauer nach der Vortherapie, geringerer Tumorlast oder geringerer Krankheitsdynamik auf, verweist jedoch auf eine signifikante Unterlegenheit hinsichtlich des PFS gegenüber einer Therapie mit der Kombination Tafasitamab + Rituximab + Lenalidomid [6], für die kürzlich die <i>CHMP positive opinion</i> ausgesprochen wurde [17]. Zusammengefasst ist Rituximab + Lenalidomid aus Sicht von Regeneron nicht als regelhafter Bestandteil der zVT für das hier relevante Kollektiv von Patienten, die in späten Therapielinien mit dem Ziel einer langfristigen Remissionsinduktion behandelt werden sollen, zu berücksichtigen.</p> <p>Auch Obinutuzumab-basierte Chemoimmuntherapien kommen regelmäßig in der Erst- und/oder Zweitlinie zum Einsatz [5, 6, 12], sodass nicht regelmäßig von einem klinischen Nutzen in der dritten oder einer späteren Therapielinie ausgegangen werden kann. Für die im Rezidiv zugelassene Kombination Obinutuzumab + Bendamustin kommt hinzu, dass Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion induziert, die die Durchführbarkeit oder Wirkung nachfolgender T-Zell-</p>	<p>wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2028 befristet. In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers werden Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie bestimmt.</p> <p>Bei der CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um eine neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Sie wurde erst vor kurzem zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte mit Beschluss vom 2. Oktober 2025 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Lisocabtagen maraleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel steht eine weitere, für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 wurde für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten. Auch vor dem Hintergrund, dass mit Tisagenlecleucel bereits eine CAR-T-Zelltherapie mit konkreter Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Verfügung</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>adressierender Therapien – insbesondere bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien – beeinträchtigen kann [5, 6], wie auch durch klinische Expertenaussagen im Rahmen kürzlicher Nutzenbewertungsverfahren betont [9, 16]. In aktuellen Leitlinien wird die Kombination Obinutuzumab + Bendamustin nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet der Drittlinien- oder späteren Behandlung empfohlen [5, 6]. Entsprechend ist diese Kombinationstherapie aus Sicht von Regeneron keine regelhaft zweckmäßige Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p><i>Fazit – zVT aus Sicht von Regeneron</i></p> <p>Zusammengefasst ist aus Sicht von Regeneron die zVT gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse</p> <p>eine individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none">• Axicabtagen ciloleucel (gemäß Zulassung ab der 4. Therapielinie),• Epcoritamab,• Lisocabtagen maraleucel,• Mosunetuzumab,• Tisagenlecleucel,• Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.	<p>steht, wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Darüber hinaus werden die Chemotherapieregime CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) und MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison), jeweils in Kombination mit Rituximab, beziehungsweise bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Riuximabtherapie in Kombination mit Obinutuzumab, von der S3-Leitlinie empfohlen. Diese Chemotherapieregime sind jedoch in Kombination mit Rituximab beziehungsweise Obinutuzumab nicht zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel ging aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind². Diese Chemobeziehungsweise Chemoimmuntherapien werden daher nicht als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Weiterhin kommen entsprechend ihres Zulassungsstatus die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und</p>

² Zusammenfassende Dokumentation des Nutzenbewertungsverfahrens zu D-953 Axicabtagen-Ciloleucel, Beschluss vom 21. Dezember 2023

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cyclophosphamid, jeweils als Monotherapie, grundsätzlich in Betracht. Für diese Monotherapien lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch keine Empfehlung ableiten, weshalb sie keine geeigneten Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie darstellen.</p> <p>Außerdem ist der PI3K-Inhibitor Idelalisib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Idelalisib wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. März 2015 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt, da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind. In Relation zum Stellenwert der anderen Therapieoptionen kommt Idelalisib basierend auf dem Stand der medizinischen Kenntnisse nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Beschluss vom 6. Juni 2024) wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Obinutuzumab festgestellt. In der schriftlichen Stellungnahme der Fachgesellschaften wird ausgeführt, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine weitere relevante Behandlungsoption in der Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms darstellt. Daher bestimmt der G-BA Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab als einen weiteren geeigneten Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Des Weiteren ist Epcoritamab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem folliculären Lymphom zugelassen. In der Nutzenbewertung zu Epcoritamab wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten (Beschluss vom 6. März 2025). Der therapeutische Stellenwert von Epcoritamab kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Die Therapieoption wird daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Bei dem Wirkstoff Tafasitamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (Zulassung am 15. Dezember 2025). Der therapeutische Stellenwert dieser Behandlungsoption ist noch nicht abschließend beurteilbar, so dass Tafasitamab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p> <p>Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, Rituximab-Monotherapie, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.</p> <p>Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand zu berücksichtigen.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Nicht zutreffend.</i>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Odronextamab (follikuläres Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 03.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9002/2025-11-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Odronextamab_D-1231.pdf.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. [Zugriff: 29.05.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLm_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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: 2025-B-214-z Odronextamab. [Zugriff: 03.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9005/2025-11-01_Informationen-zVT_Odronextamab_D-1231.pdf.
4. Kite Pharma / Gilead (2018): Yescarta®; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 04.11.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas, Version 3.2025 - August 18, 2025. [Zugriff: 04.11.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2025): Onkopedia-Leitlinien: Follikuläres Lymphom (Stand: Juli 2025). [Zugriff: 04.11.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Axicabtagen-Ciloleucel (D-889). [Zugriff: 02.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-018.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Epcoritamab (D-1106). [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1128/2025-01-27_Wortprotokoll_Epcoritamab_D-1106.pdf.
10. Danilov AV, Kambhampati Thiruvengadam S, Linton K, Cumings K, Chirikov V, Mutebi A, et al. (2025): Indirect comparison of epcoritamab vs chemoimmunotherapy, mosunetuzumab, or odronextamab in follicular lymphoma. Blood Advances; 9(15):3754-65.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses – hier: Lisocabtagen maraleucel (D-1196). [Zugriff: 04.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1200/2025-08-25_Wortprotokoll_Lisocabtagen-maraleucel_D-1196.pdf.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL. [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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) - Epcoritamab (Neues Anwendungsgebiet: folliculäres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11276/2025-03-06_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-1106_TrG.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Zanubrutinib (D-1002). [Zugriff: 30.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1039/2024-04-22_Wortprotokoll_Zanubrutinib_D-1002.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: folliculäres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab). [Zugriff: 10.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6637/2024-06-06_AM-RL_XII-XIIa_Zanubrutinib_D-1002.pdf.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2024): Stellungnahme der DGHO im Rahmen der Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6. In: Gemeinsamer Bundesausschuss (2025): 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: 2025-B-037-z Lisocabtagen maraleucel. [Zugriff: 17.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8615/2025-07-15_Informationen-zVT_Lisocabtagen-maraleucel_D-1196.pdf.
17. European Medicines Agency (EMA) (2025): CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Minjuvi (EMAVR0000255975). [Zugriff: 17.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-minjuvi-emavr0000255975_en.pdf.

5.2 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	13.11.2025
Stellungnahme zu	Odronextamab/Ordspono® Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1231
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Gilead Sciences GmbH hat keine inhaltliche Anmerkung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Odronextamab/Ordspano® (Anwendungsgebiet: Odronextamab als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien).</p> <p>Da der Wirkstoff Axicabtagen ciloleucel/Yescarta® der Gilead Sciences GmbH im Indikationsgebiet follikuläres Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien zugelassen ist, und die Regeneron GmbH Axicabtagen ciloleucel für Patienten nach drei oder mehr systemischen Therapien im vorliegenden Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, würden Vertreter von Gilead Sciences GmbH gerne an der mündlichen Anhörung als Zuhörer teilnehmen [1, 2].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: keine Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: keine Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand der Information: Juli 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Odronextamab (Anwendungsgebiet: Odronextamab als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien). Vorgangsnummer: 2025-08-01-D-1231. Eingereichte Unterlagen des Pharmazeutischen Unternehmers Regeneron GmbH: Modul 3 (Stand: 30.07.2025).

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

Datum	20.11.2025
Stellungnahme zu	Odronextamab (Odspono®) Follikuläres Lymphom (FL) (Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1231)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.11.2025 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Odronextamab (Ordspono®) veröffentlicht [1]. In der vorliegenden Nutzenbewertung von Odronextamab wird die folgende Indikation betrachtet: Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien [2].</p> <p>Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Odronextamab Stellung zu beziehen. Der Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [3], daher ist BMS auch von der Zulassung und Dossierbewertung von Odronextamab betroffen.</p>	
<p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Tumoransprechens</p> <p>BMS möchte darauf hinweisen, dass Endpunkte zum Ansprechen in der Indikation FL als patientenrelevant zu betrachten sind.</p> <p>Das klassische folliculäre Lymphom (cFL) gilt trotz der in den vergangenen Jahren erzielten Fortschritte in der Behandlung, als nicht heilbare Erkrankung, die bei einer gewissen Patientenpopulation nach wie vor tödlich verlaufen kann. Im Verlauf der Erkrankung beim cFL nehmen sowohl die Ansprechrate als auch die Dauer des Ansprechens mit jeder weiteren Therapielinie ab. Dies geht mit einer zunehmend schlechteren Prognose und einer sinkenden Lebensqualität einher, was sowohl körperliche als auch psychische Belastungen für die Patient:innen mit sich bringt [4, 5].</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Odronextamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Ausbleiben eines Ansprechens bedeutet für Patient:innen mit cFL, die bereits mehrfach rezidiert bzw. refraktär sind, ein weiteres Scheitern eines Therapieversuchs. Ein komplettes Ansprechen (Complete Response; CR) bedeutet hingegen die Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung und wird als wichtiger Prädiktor für den längerfristigen Nutzen der Therapie betrachtet [6].</p> <p>Insbesondere in späteren Therapielinien stellt das Ansprechen auf eine Therapie einen großen Behandlungserfolg dar. In Folge eines Therapieansprechens werden die krankheitsbedingten Symptome reduziert sowie die Lebensqualität der Patient:innen verbessert [7]. Daher hat das Ansprechen einen hohen Stellenwert für die Patient:innen.</p> <p>Aus diesen Gründen ist das Gesamtansprechen (Overall Response Rate; ORR) und insbesondere das Erreichen eines CR als patientenrelevant zu erachten und sollten zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden. Dabei erachtet BMS nicht nur die Rate an Patient:innen mit einem Gesamtansprechen bzw. einem kompletten Ansprechen als relevant, sondern auch die Zeit bis zum Erreichen sowie die Dauer eines Ansprechens. Diese liefern ein umfassendes Bild für die Wirksamkeit der Behandlung beim cFL und sollten generell im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	
<p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)</p> <p>BMS weist darauf hin, dass es sich beim PFS in der Indikation FL um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Odronextamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das PFS wird im gesamten Feld der Onkologie in klinischen Studien neben dem Ansprechen, der Heilungsrate und der Überlebensrate von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als wesentlicher Endpunkt gefordert und als relevant angesehen [8-10]. Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität und umfasst die Ereignisse „Tod“ und „Progression“. Das Ereignis „Tod“ ist als solches unbestritten patientenrelevant. Die Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zur Evaluierung von Krebsmedikamenten gibt zudem an, dass das PFS ein Kriterium für den Patientennutzen darstellt, wenn der Behandlungserfolg die Toxizitäts- und Toleranzprobleme ausgleicht [8]. Da das PFS objektiv den direkten Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf misst, handelt sich um einen wichtigen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Krebstherapie.</p> <p>Die Diagnose einer fortschreitenden Erkrankung ist für viele Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen ein psychisch sehr belastendes Ereignis, das direkte Auswirkungen auf den Alltag und die weitere Behandlung hat. Eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004 bestätigte, dass die größte Angst vieler Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen das Fortschreiten der Krankheit ist [11]. Eine weitere Studie von Dabisch et al. aus dem Jahr 2014 unterstützt den von Patient:innen empfundenen positiven psychologischen Einfluss eines verlängerten PFS und zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem PFS und der Lebensqualität sowie einem verbesserten Gesundheitszustand gibt [12].</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des cFL ist es, eine Krankheitsprogression und damit verbundene Folgetherapien so weit wie möglich hinauszuzögern, um den Patient:innen eine möglichst lange therapiefreie Zeit zu ermöglichen. Der Endpunkt PFS gibt Auskunft über den Zeitpunkt des Auftretens eines Progresses und ermöglicht somit frühere Aussagen über die Wirksamkeit einer Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zum Gesamtüberleben [13]. Da der Endpunkt PFS prognostisch für den weiteren Krankheitsverlauf der Patient:innen ist, wird das PFS im vorliegenden Anwendungsgebiet als sehr relevant für die Patient:innen eingestuft [14].</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens einen direkten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und das Überleben hat und aufgrund der direkten Betroffenheit der Patient:innen als patientenrelevant eingestuft werden kann.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Odronex tamab (follikuläres Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 07.11.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-101>.
2. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) (2025). Fachinformation Ordspono®: Stand Juli 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025382/ordspono-r-2-mg-80-mg-und-320-mg-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>, abgerufen am: 07.11.2025.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025. Fachinformation BREYANZI®: Stand Mai 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023659/breyanzi-r-1-1-70-10-6-zellen-ml-1-1-70-10-6-zellen-ml-infusionsdispersion>, abgerufen am: 07.11.2025.
4. Link BK, Day BM, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR, et al. (2019). Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol.* 2019;184(4):660-3.
5. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. (2019). Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2019;184(5):753-9.
6. Bruna R, Benedetti F, Boccomini C, Patti C, Barbui AM, Pulsoni A, et al. (2019). Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-III trial. *Haematologica*; 104(11):2241-8.
7. Victorson D, Soni M, Cella D. (2006). Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer.* 2006;106(3):494-504.
8. European Medicines Agency (EMA) (2023). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Stand: 18. November 2023. [Zugriff: 14.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
9. Food and Drug Administration (FDA) (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry [Zugriff: 14.11.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2025). Follikuläres Lymphom: Leitlinie. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 14.11.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
11. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. (2004): Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*; 91(3):504-11.

12. Dabisch I, Dethling J, Dintios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. (2014): Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Economics Review*; 4(1):2.
13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-586.
14. Murakami S, Kato H, Higuchi Y, Yamamoto K, Yamamoto H, Saito T, et al. (2016). Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. *Ann Hematol*. 2016;95(8):1259-69.

5.4 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	20. November 2025
Stellungnahme zu	Odronextamab (Ordspono) Vorgangnummer 2025-08-01-D1231
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH (Friesenweg 26, 22763 Hamburg)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zu der am 03.11.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Odronextamab [1]. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation:</p> <p>Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien [2].</p> <p>AstraZeneca ist ein führendes forschendes pharmazeutisches Unternehmen mit Studienprogrammen in einer Reihe von onkologisch-hämatologischen Indikationen, einschließlich dem FL. Aufgrund dessen ist AstraZeneca von dem oben genannten Verfahren zur Nutzenbewertung betroffen.</p>	
<p>Bestverfügbare Evidenz nicht berücksichtigt</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer leitet basierend auf den Ergebnissen der noch laufenden zulassungsbegründenden einarmigen Phase I Studie ELM-1, der Phase II Studie ELM-2 einen Zusatznutzen für die Behandlung mit Odronextamab ab. Die seitens des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossenen einarmigen Studien stellen laut IQWiG keinen geeigneten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens dar [1].</p> <p><u>Anmerkung AstraZeneca:</u></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10:</p> <p>[...]</p> <p>Fazit:</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie ELM-2 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das FL ist das häufigste indolente Lymphom. Der klinische Verlauf der Erkrankung ist sehr heterogen. Trotz oft guten Ansprechens auf die Erstlinientherapie kommt es beim FL regelmäßig zu Rezidiven der Erkrankung. Für Patient:innen, die schon mehrere Rezidive erlitten haben und/oder Therapierefraktäritäten aufweisen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach wirksamen Therapien in späten Therapielinien. Wichtige neue Therapieoptionen stellen hier CAR-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper dar.</p> <p>Bei den internationalen, multizentrischen, offenen Phase1/2-Studien ELM-1 und ELM-2 handelt es sich um die Zulassungsstudien, in der eine Reihe von patientenrelevanten Endpunkten für die Zielpopulation von Odronextamab erhoben wurden. Die entsprechende Evidenz wurde vom Hersteller im Rahmen des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung umfassend aufbereitet. Angesichts der hier vorliegenden besonderen Therapiesituation sollte die bestverfügbare Evidenz bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie ist somit nicht belegt.</p>
<p>Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie am 12.08.2025 durch den G-BA angepasst wurde. Hierbei handelt es sich um einen Zeitpunkt nach Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung durch den pU am 31.07.2025 [1].</p> <p><u>Anmerkung AstraZeneca:</u></p> <p>Während sich die verwendeten Therapieoptionen zwischen der Durchführung des Beratungsgesprächs mit dem G-BA und der Festlegung des Zusatznutzens durch den G-BA grundsätzlich ändern können, wäre es zu begrüßen, wenn entsprechende Änderungen in</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Odronextamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einem angemessenen zeitlichen Abstand vor Einreichung des Dossiers vorgenommen werden und dem pU mitgeteilt werden. Auf kurzfristige zVT-Änderungen, die erst durch die IQWiG Nutzenbewertung öffentlich werden, kann im Rahmen der Stellungnahmephase nicht regelhaft adäquat eingegangen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Keine Stellungnahme</i>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. 2025. *Odronextamab (follikuläres Lymphom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Projekt: A25-101. Version: 1.0. Stand: 28.10.2025. IQWiG-Berichte – Nr. 2121 [Zugriff: 20.11.2025] Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9002/2025-11-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Odronextamab_D-1231.pdf.
2. REGENERON. 2025. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Ordspono® 2 mg, 80 mg und 320 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. [Zugriff: 20.11.2025] Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025382/ordspono-r-2-mg-80-mg-und-320-mg-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.

5.5 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.11.2025
Stellungnahme zu	Odronextamab (Ordspono)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

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 3. November 2025 eine Nutzenbewertung zu Odronextamab (Ordspano) von Regeneron GmbH veröffentlicht.</p> <p>Odronextamab ist unter anderem zugelassen für die Behandlung Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib + Obinutuzumab fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da die vorgelegten einarmigen Studien nicht geeignet seien. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich 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</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Odronextamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die 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.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der DGHO und GLA

Datum	24. November 2025
Stellungnahme zu	Odronextamab, FL
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>GLA German Lymphoma Alliance</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Odronextamab (Ordspono®) ist ein weiteres Verfahren zu neuen Arzneimitteln beim follikulären Lymphom (FL) und das zweite Verfahren zu Odronextamab. Odronextamab ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit follikulärem FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien (r/r FL). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Odronextamab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Sub- gruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis- sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis- sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von : <ul style="list-style-type: none"> - Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab-Erhaltung - Lenalidomid + Rituximab - Rituximab Monotherapie - Mosunetuzumab - Tisagenlecleucel - Zanubrutinib + Obinutuzumab </td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>			Sub- gruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	-	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von : <ul style="list-style-type: none"> - Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab-Erhaltung - Lenalidomid + Rituximab - Rituximab Monotherapie - Mosunetuzumab - Tisagenlecleucel - Zanubrutinib + Obinutuzumab 	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.</p>		
Sub- gruppen	ZVT	pU			IQWiG																
		Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit																
-	individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von : <ul style="list-style-type: none"> - Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab-Erhaltung - Lenalidomid + Rituximab - Rituximab Monotherapie - Mosunetuzumab - Tisagenlecleucel - Zanubrutinib + Obinutuzumab 	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie, SZT - Stammzelltransplantation</p>																					

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 zweckmäßige Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapie entspricht konzeptionell der Versorgung. Im Detail fehlen die zwischenzeitlich zugelassenen Optionen Epcoritamab, Lisocabtagen Maraleucel (Liso-Cel) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie und Axicabtagen Ciloleucel (Axi-Cel) nach Vorbehandlung mit mindestens 3 Vortherapien. Die Rituximab Monotherapie wird bei Pat. in gutem Allgemeinzustand in dieser Therapiesituation nicht empfohlen.• Basis dieser frühen Nutzenbewertung sind Daten der Phase-II-Studie ELM-2 mit dem Datenschnitt vom 20. Oktober 2023. Unklar ist, warum nicht die Daten einer aktuelleren Auswertung verwendet wurden.• In ELM-2 führte die Therapie mit Odronextamab bei 128 Pat. zu einer Ansprechrate von 80,5% mit einer Rate kompletter Remissionen von 74%, zu einem medianen progressionsfreien Überleben von 23,0 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 54,2 Monaten.• Die häufigsten, schweren Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren Neutropenie und Infektionen. Ein Zytokin-Release-Syndrom (CRS) aller Schweregrade wurde in ELM-2 bei 55% der Pat. dokumentiert, im Grad 3 bei 3,6%. Ein langsames und differenziertes Aufdosierungsschema ist Bestandteil der Fachinformation.	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Odronextamab ist ein weiterer, wirksamer bispezifischer Antikörper zur Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem FL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber den Therapiealternativen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das folliculäre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none">- klassisches folliculäres Lymphom (cFL), ca. 85%,- folliculäres großzelliges Lymphom (FLBL) und- folliculäres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL). <p>Das folliculäre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Erkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Folliculäre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.</p> <p>Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% pro Jahr.	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie [2-4]. Optionen nach zwei oder mehr Vortherapien sind:</p> <ul style="list-style-type: none">- Immunchemotherapie: Wiederholung der vorherigen Therapie, oder Kombinationen mit Obinutuzumab [5]. Allerdings induziert Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion, die die Wirkung von nachfolgenden Therapiekonzepten, die T-Zellfitness voraussetzen, beeinträchtigen kann.- Lenalidomid / Rituximab [6]- Bispezifische Antikörper<ul style="list-style-type: none">o Epcoritamab [7]o Mosunetuzumab [8]- CAR-T-Zellen<ul style="list-style-type: none">o Axicabtagen Ciloleucel [9]o Lisocabtagen Maraleucel [10]o Tisagenlecleucel [11]	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>- Zanubrutinib / Obinutuzumab [12]</p> <p>Odronextamab ist ein bispezifischer Anti-CD20xCD3-Antikörper. Er bindet gleichzeitig an zwei Epitope auf B- und T-Zellen. Odronextamab wird intravenös appliziert. Das empfohlene Therapieschema ist in Tabelle 2 dargestellt:</p> <p>Tabelle 2: Dosierung von Odronextamab</p> <table border="1" data-bbox="165 746 1377 1350"> <thead> <tr> <th>Zyklus</th> <th>Tag</th> <th>Dosierung</th> <th>Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">1</td> <td>1</td> <td>0,2 mg</td> <td>4 h</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0,5 mg</td> <td>4 h</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>2 mg</td> <td>4 h</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>2 mg</td> <td>4 h</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>10 mg</td> <td>4 h</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>10 mg</td> <td>4 h</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2 – 4</td> <td>1</td> <td>160 mg</td> <td>4 h</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>160 mg</td> <td>1 h (bei guter Verträglichkeit)</td> </tr> </tbody> </table>	Zyklus	Tag	Dosierung	Dauer	1	1	0,2 mg	4 h	2	0,5 mg	4 h	8	2 mg	4 h	9	2 mg	4 h	15	10 mg	4 h	16	10 mg	4 h	2 – 4	1	160 mg	4 h	8	160 mg	1 h (bei guter Verträglichkeit)	
Zyklus	Tag	Dosierung	Dauer																												
1	1	0,2 mg	4 h																												
	2	0,5 mg	4 h																												
	8	2 mg	4 h																												
	9	2 mg	4 h																												
	15	10 mg	4 h																												
	16	10 mg	4 h																												
2 – 4	1	160 mg	4 h																												
	8	160 mg	1 h (bei guter Verträglichkeit)																												

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
	15	160 mg	1 h																																
nach Zyklus 4	alle 2 Wochen	160 mg	1 h																																
ab 9 Monate in kompletter Remission (CR)	alle 4 Wochen	160 mg	1 h																																
<p>Tabelle 3: Odronextamab beim rezidivierten / refraktären FL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patientengruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CRR²</th> <th>ORR³</th> <th>PFÜ⁴</th> <th>ÜL⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELM-2 [13] Dossier</td> <td>FL, nach ≥2 Therapielinien, mit Anti-CD20-Antikörper und Alkylans</td> <td>-</td> <td>Odronextamab</td> <td>128</td> <td>73,4⁷</td> <td>80,5</td> <td>20,7</td> <td>n.e.</td> </tr> <tr> <td>Jagadeesh, 2025 [14]</td> <td></td> <td>-</td> <td>Odronextamab</td> <td>128</td> <td>74,2</td> <td>80,5</td> <td>23,0</td> <td>54,2</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ ORR – Ansprechrage, in %; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ FL – folliculäres Lymphom; ⁷ Ergebnis für neue Therapie;</p>									Studie	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	ORR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵	ELM-2 [13] Dossier	FL, nach ≥2 Therapielinien, mit Anti-CD20-Antikörper und Alkylans	-	Odronextamab	128	73,4 ⁷	80,5	20,7	n.e.	Jagadeesh, 2025 [14]		-	Odronextamab	128	74,2	80,5	23,0	54,2
Studie	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	ORR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵																											
ELM-2 [13] Dossier	FL, nach ≥2 Therapielinien, mit Anti-CD20-Antikörper und Alkylans	-	Odronextamab	128	73,4 ⁷	80,5	20,7	n.e.																											
Jagadeesh, 2025 [14]		-	Odronextamab	128	74,2	80,5	23,0	54,2																											

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Odronextamab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine, für alle Pat. gültige Standardtherapie. Das zeigen die Rückmeldungen aus der Versorgung und Daten aus Registern, u. a. in SCHOLAR-5. Die Therapie erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, Remissionsdauer und Krankheitsdynamik, von Komorbidität und möglichen Nebenwirkungen. Regelmäßig eingesetzte Arzneimittel- und Arzneimittelkombinationen sind in der ZVT abgebildet, sollten allerdings um die Epcoritamab, Axicabtagen Ciloleucel und Lisocabtagen Maraleucel erweitert werden. Die in der ZVT aufgeführte Rituximab Monotherapie gehört aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit und des regelhaften Einsatzes im Rahmen von Vortherapien nicht zum Therapiestandard.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.3 ff.:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären folliculären Lymphom (r/r FL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Odronextamab als Monotherapie:</p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, – Lenalidomid + Rituximab, – Rituximab Monotherapie, – Mosunetuzumab, – Tisagenlecleucel und – Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab <p>[...]</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die in der ZVT aufgeführte Rituximab Monotherapie gehört aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit und des regelhaften Einsatzes im Rahmen von Vortherapien nicht zum Therapiestandard.	<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> [...] 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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es sind keine schriftlichen Äußerungen eingegangen. Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Zunächst wird darauf hingewiesen, dass unabhängig davon, dass das folliculäre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf das rezidierte oder refraktäre folliculäre Lymphom der Grade 1 bis 3a bezieht. Dies ist dadurch begründet, dass das folliculäre Lymphom vom Grad 3b gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt wird. Odronextamab weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf. Zudem wird dieses</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vorgehen durch die neue WHO- Klassifikation 2022¹ zu lymphoiden Tumoren unterstützt, die mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) abgrenzt.</p> <p>Zudem wird angenommen, dass für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.</p> <p>Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein einheitlicher Behandlungsstandard ableiten. Die S3-Leitlinie verweist auf</p>

¹ Allaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms; Leukemia (2022)

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eine individualisierte Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand bei der Wahl der Therapie eine besondere Rolle spielen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach Chemoimmuntherapie sollte gemäß S3-Leitlinie erneut eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Weiterhin geht aus der Leitlinie hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom eingesetzt werden sollen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, die einzige zugelassene Chemoimmuntherapie dar. Vor diesem Hintergrund wird Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, als Therapieoption für die individualisierte Therapie bestimmt.</p> <p>Entsprechend der S3-Leitlinie kann in der rezidivierten Therapiesituation insbesondere bei älteren oder komorbiden</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden.</p> <p>Eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Rituximab kann entsprechend der S3-Leitlinie vor allem bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach einer Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind.</p> <p>Entsprechend der gemeinsamen schriftlichen Stellungnahme der DGHO und GLA stellen Behandlungen mit CAR-T-Zelltherapien sowie mit dem bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab relevante Behandlungsoptionen in der Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms dar. Für die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) und für den bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) wurde in der Nutzenbewertung von Orphan-Drugs jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2028 befristet. In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers werden Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als geeignete Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie bestimmt.</p> <p>Bei der CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um eine neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Sie wurde erst vor kurzem zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung konnte mit Beschluss vom 2. Oktober 2025 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Lisocabtagen maraleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel steht eine weitere, für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 wurde für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch vor dem Hintergrund, dass mit Tisagenlecleucel bereits eine CAR-T-Zelltherapie mit konkreter Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Darüber hinaus werden die Chemotherapieregime CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) und MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison), jeweils in Kombination mit Rituximab, beziehungsweise bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Riuximabtherapie in Kombination mit Obinutuzumab, von der S3-Leitlinie empfohlen. Diese Chemotherapieregime sind jedoch in Kombination mit Rituximab beziehungsweise Obinutuzumab nicht zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel ging aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die bereits mehrfach rezidiviert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind². Diese Chemo- beziehungsweise Chemoimmuntherapien werden daher nicht als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Weiterhin kommen entsprechend ihres Zulassungsstatus die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und Cyclophosphamid, jeweils als Monotherapie, grundsätzlich in Betracht. Für diese Monotherapien lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch keine Empfehlung ableiten, weshalb sie keine geeigneten Komparatoren im Rahmen einer individualisierten Therapie darstellen.</p> <p>Außerdem ist der PI3K-Inhibitor Idelalisib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Idelalisib wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. März 2015 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt, da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind. In Relation zum</p>

² Zusammenfassende Dokumentation des Nutzenbewertungsverfahrens zu D-953 Axicabtagen-Ciloleucel, Beschluss vom 21. Dezember 2023

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stellenwert der anderen Therapieoptionen kommt Idelalisib basierend auf dem Stand der medizinischen Kenntnisse nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (Beschluss vom 6. Juni 2024) wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Obinutuzumab festgestellt. In der schriftlichen Stellungnahme der Fachgesellschaften wird ausgeführt, dass Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine weitere relevante Behandlungsoption in der Behandlung des rezidivierten oder refraktären folliculären Lymphoms darstellt. Daher bestimmt der G-BA Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab als einen weiteren geeigneten Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie.</p> <p>Des Weiteren ist Epcoritamab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem folliculären Lymphom zugelassen. In der Nutzenbewertung zu Epcoritamab wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen (Beschluss vom 6. März 2025). Der</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>therapeutische Stellenwert von Epcoritamab kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Die Therapieoption wird daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Bei dem Wirkstoff Tafasitamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (Zulassung am 15. Dezember 2025). Der therapeutische Stellenwert dieser Behandlungsoption ist noch nicht abschließend beurteilbar, so dass Tafasitamab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p> <p>Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, Rituximab-Monotherapie, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.</p> <p>Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand zu berücksichtigen.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, nicht-randomisierte Phase-II-Studie ELM-2. Eingeschlossen wurden Pat. mit rezidiviertem / refraktärem, folliculärem Lymphom, nach zwei oder mehr Therapien. Der Median der Vortherapien lag bei 3, das mediane Alter der Pat. bei 60,5 Jahre. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Daten des Dossiers beruhen auf dem Datenschnitt vom 20. Oktober 2023.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer Review Journal publiziert [10], aktualisierte Daten wurde auf dem ASCO Meeting im Juni 2025 präsentiert [11].</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10:</p> <p>[...]</p> <p>Fazit:</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie ELM-2 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie ist somit nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</p> <p>In ELM-2 war der Median der Gesamtüberlebenszeit zum letzten Datenschnitt nicht erreicht. In einer aktuelleren Auswertung lag der</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10:</p> <p>[...]</p> <p>Fazit:</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Median bei 54,2 Monaten.	Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie ELM-2 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie ist somit nicht belegt.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ansprechrate / progressionsfreies Überleben</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von ELM-2. Die Gesamtansprechrate lag im Dossier bei 80,5%, die Rate kompletter Remissionen bei 73,4%.</p> <p>Der Median des progressionsfreien Überlebens betrug in der aktuellen Auswertung 23,0 Monate [14].</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10:</p> <p>[...]</p> <p>Fazit:</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie ELM-2 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Eingesetzt wurde der Fragebogen FACT-LymS. Hier zeigten sich im intraindividuellen Vergleich keine signifikanten Veränderungen im Therapieverlauf.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Fazit: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie ELM-2 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie ist somit nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad ≥ 3 lag bei 82,9%, am häufigsten traten Neutropenie und Infektionen auf. Häufigste Infektionen waren Pneumonie und COVID-19.</p> <p>Ein Zytokin-Release-Syndrom (CRS) wurde bei 55,0% der Pat. dokumentiert, im Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 bei 3,6%.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10: [...] Fazit: Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie ELM-2 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Laut Dossier lag die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 12,9%, in der aktuelleren Publikation bei 15,3% [14].	follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie ist somit nicht belegt.
	<p>4. 4 Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz und fokussiert auf das Fehlen eines Vergleichs.</p>	
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Odronextamab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-</p>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Odronextamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [15].</p> <p>ESMO-MCBS:H für Odronextamab (ELM-2) 3</p>	
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Odronextamab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 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, S.24:</p> <p>[...]</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie</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>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Diskussion</p> <p>Pat. mit follikulärem Lymphom haben eine Lebenserwartung, die nahe an der Normalbevölkerung liegt. Das trifft allerdings nicht auf Pat. mit frühen und wiederholten Rezidiven zu. Für diese Pat. bestand in den letzten Jahrzehnten ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Erfreulicherweise gab es in den letzten Jahren mehrere Neuzulassungen. Dazu gehören die Substanzklasse der CAR-T-Zellen, der BTKi sowie die bispezifischen Antikörper.</p> <p>Mit Odronextamab steht nach der Zulassung von Mosunetuzumab und Epcoritamab ein weiterer, bispezifischer Antikörper beim rezidivierten / refraktären, follikulären Lymphom nach mindestens 2 Therapielinien zur Verfügung. Das Medikament ist sehr wirksam. Das initiale Dosierungsschema führt zu einer niedrigen Rate kritischer CRS-Komplikationen.</p> <p>Leider liegen keine vergleichenden Daten aus prospektiven Studien zu anderen Therapiealternativen vor. Diese sind für die Quantifizierung eines Zusatznutzens erforderlich.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.10:</p> <p>[...]</p> <p>Fazit:</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie ELM-2 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie ist somit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, Juli 2025. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 32:298-308.,2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.008](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.008)
5. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1081-1093, 2016. DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3)
6. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
7. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W et al.: Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol* 11:e593-3605, 2024. DOI: [10.1016/S2352-3026\(24\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00166-2)
8. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 23:1055-1065, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)
9. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood* 143(6):496-506, 2024. DOI:[10.1182/blood.2023021243](https://doi.org/10.1182/blood.2023021243)
10. Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML et al.: Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med* 30:2199-2207, 2024. DOI: [10.1038/s41591-024-02986-9](https://doi.org/10.1038/s41591-024-02986-9)
11. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 38:325-332, 2022. DOI: [10.1038/s41591-021-01622-0](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0)

12. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR et al.: ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 41: 5107-5117, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00775](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00775)
13. Kim TM, Taszner M, Novelli S et al.: Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol* 35(11):1039-1047, 2024. DOI:[10.1016/j.annonc.2024.08.2239](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2239)
14. Jagadesh D, Taszner M, Chong G et al.: Long-term follow-up of the phase 2 ELM-2 study: Odronextamab for patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). ASCO Meeting, 2025. *J Clin Oncol* 43:7049, 2025. DOI: [10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.704](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.704)
15. [ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Odronextamab (D-1231)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Dezember 2025

von 14:43 Uhr bis 15:13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Briswalter

Frau Dr. Rüb

Herr Dr. Flach

Frau Gottswinter

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Buske

Angemeldete Teilnehmende der **German Lymphoma Alliance (GLA)**:

Herr Prof. Dr. Heß

Herr Prof. Dr. Scholz

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Dr. Finzsch

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

Herr Dr. Kirschner

Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Schulze

Frau von Salisch

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:43 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie zur zweiten Anhörung Odronextamab, jetzt im Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Basis der heutigen Anhörung ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober dieses Jahres. Dazu haben wir Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Regeneron, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der German Lymphoma Alliance, von weiteren Unternehmen, namentlich AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb und Gilead Sciences sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Regeneron müssten anwesend sein Frau Briswalter, Frau Dr. Rüb, Herr Dr. Flach und Frau Gottswinter, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Buske, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Heß und Herr Professor Dr. Scholz – Fragezeichen –, für Gilead Sciences Herr Dr. Finzsch, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Kirschner und Frau MacDonald, für AstraZeneca Herr Schulze – Fragezeichen – und Frau von Salisch sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Frau Briswalter, Sie haben das Wort.

Frau Briswalter (Regeneron): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, auch die zweite Diskussion zum zweiten Anwendungsgebiet von Odronextamab mit den aus unserer Sicht wichtigsten Punkten zu Odronextamab zu beginnen. Der Vollständigkeit halber noch einmal eine kurze Vorstellung für die Leute, die eben noch nicht dabei waren; Mein Name ist Stéphanie Briswalter, ich leite bei Regeneron den Bereich Market Access für die DACH-Region. Frau Dr. Rüb und Frau Alexandra Gottswinter verantworten den AMNOG-Prozess für Odronextamab seitens Market Access. Herr Dr. Henrik Flach leitet bei Regeneron den Bereich Medizin für die Hämatologie. Er ist mit mir hier vom ASH-Kongress aus Orlando zugeschaltet. An dieser Stelle erneut einen herzlichen Dank an alle, die sich heute die Zeit für diese mündliche Anhörung nehmen, trotz teilweise möglicher kongressbedingter logistischer Herausforderungen.

In diesem zweiten Teil geht es nun um Odronextamab im follikulären Lymphom, kurz FL, bei Patientinnen und Patienten mit refraktärer und rezidivierter Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien. Diese Patienten sind stark vortherapiert, mit besonders schlechter Prognose. Mit der Etablierung der CAR-T-Zelltherapien und den bispezifischen Antikörpern gibt es inzwischen sehr wirksame und von den Leitlinien als Standard empfohlene Optionen, die Patienten auch in diesen späten Therapielinien häufig eine Aussicht auf ein vollständiges und vor allem lang anhaltendes Ansprechen bieten.

In diesen Kontext ordnet sich Odronextamab als hocheffektive Therapieoption für die betroffenen Patienten ein. Heute möchten wir insbesondere zwei Aspekte mit Ihnen diskutieren: den Stellenwert von Odronextamab im FL und die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Zunächst zum Stellenwert: In der zulassungsbegründenden Studie ELM-2 zeigte Odronextamab hohe Ansprechraten und langes Anhalten des vollständigen Ansprechens, was das primäre Therapieziel für dieses heterogene Patientenkollektiv mit diversen

Hochrisikofaktoren darstellt. So erreichten rund drei Viertel aller Patienten ein vollständiges Ansprechen, das heißt eine komplette Freiheit jeglicher Krankheitsanzeichen. Besonders positiv ist, dass das vollständige Ansprechen im Median über mehr als zwei Jahre anhielt. Das Sicherheitsprofil von Odronextamab war typisch für einen bispezifischen Antikörper und insgesamt gut handhabbar. Die lymphomspezifische Lebensqualität blieb unter der Therapie stabil und besserte sich sogar tendenziell.

Damit ist die Effektivität von Odronextamab mit den bereits zugelassenen bispezifischen Antikörpern mindestens vergleichbar und zeigt zudem den höchsten Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen bei einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil. Dementsprechend wird Odronextamab bereits seit Juli dieses Jahres in der DGHO-Leitlinie neben den anderen bispezifischen Antikörpern und CAR-T-Zelltherapien empfohlen.

Das bringt mich zur zVT für Odronextamab: Neben Mosunetuzumab ist Epcoritamab mittlerweile fester Bestandteil des Therapiestandards. Bei den CAR-T-Zelltherapien ist Liso-Cel als weitere zugelassene und in den Leitlinien empfohlene Therapieoption verfügbar. Entsprechend sind aus unserer Sicht Epcoritamab und Liso-Cel in die zVT aufzunehmen. – Ich danke Ihnen für den Austausch und freue mich auf eine gute Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Briswalter, für diese Einführung. – Die erste Frage richtet sich wieder an die Kliniker. Sie haben es erwähnt, wir haben mit Mosunetuzumab und Epcoritamab, die zusammen mit dem jetzt zu bewertenden Wirkstoff drei bispezifische Antikörper mit Zulassung im vorliegen Anwendungsgebiet sind. Dann haben Sie die CAR-T-Zelltherapie und das Antikörper-Wirkstoffkonjugat Loncastuximab tesirin, die als weitere Therapieoptionen im Anwendungsgebiet zur Verfügung stehen. Deshalb die Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie insgesamt den Stellenwert ein? Das haben wir eben auch diskutiert, jetzt bezogen auf die drei bispezifischen Antikörper, die im anderen Anwendungsgebiet zur Verfügung standen. Das müssten wir hier auch einordnen. Herr Wörmann hat sich als Erster gemeldet, danach Herr Heß und Herr Buske. Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe mich nur gemeldet, um mich nicht zu melden, weil die Kollegen aus Orlando zugeschaltet und um 6 Uhr aufgestanden sind. Deshalb dürfen die reden, sodass sie dafür belohnt werden, dass sie hier sind. Herr Scholz ist inzwischen auch dabei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, dann haben wir sie alle drei. Dann gehe ich in der Reihenfolge vor: Herr Heß, Herr Buske und Herr Scholz. Herr Professor Heß, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Zunächst ein kleiner Kommentar: Loncastuximab ist beim folliculären Lymphom nicht zugelassen, Polatuzumab auch nicht. Das muss man an der Stelle herausnehmen. Das, was ich beim DLBCL vorhin gesagt habe, gilt grundsätzlich auch für das folliculäre Lymphom. Es gibt einen Mangel an randomisierten Vergleichen zwischen den verschiedenen Antikörpern. Im Gegensatz zur Situation beim DLBCL ist nicht Glofitamab einer der vergleichenden Antikörper, sondern Mosunetuzumab.

Insgesamt ist es so: Wenn man die drei Antikörper miteinander vergleicht, dann ist es bei allen Einschränkungen des Cross-Trial Comparisons so, dass sich das Odronextamab gerade in der Rate der Remission eher gut darstellt. Wie gesagt, das ist nicht statistisch validierbar, aber das ist sicherlich an der Stelle gerade im Vergleich zum Mosunetuzumab doch einen Tick besser in der Ansprechrate. Wie gesagt, das kann man nicht verwenden, aber in der Konsequenz bedeutet das, dass wir hier wieder eine Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Antikörpern haben.

Es ist korrekt, dass die verschiedenen CAR-T-Zelltherapien in unterschiedlicher Art und Weise zum Einsatz kommen. Es sind mittlerweile drei, wenn ich richtig orientiert bin. Die sollten auch als zweckmäßiger Vergleich gelten.

Die Strategie, dazu kann Christian Buske sicherlich auch etwas sagen, ist beim folliculären Lymphom insgesamt individualisierter als beim diffus großzelligen Lymphom, bei dem es insgesamt um eine globalere Strategie geht. Hier kommen die Patientenfaktoren doch etwas stärker zum Tragen. Sie sind älter, haben Komorbiditäten. Da ist man eher zurückhaltender, währenddessen man beim aggressiven Lymphom versucht, die CAR doch eher konsequent durchzuführen. Christian, ich gebe einfach an dich weiter, Du kannst das sicherlich noch gut kommentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. – Herr Buske, bitte.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Im Prinzip ist das genau, wie Herr Heß gesagt hat. Das folliculäre Lymphom, das haben wir auch bei den anderen Anhörungen betont, ist in der Erstlinie eine sehr indolente Erkrankung mit langen Remissionsdauern, verändert aber den Charakter in den späteren Rezidiven. Wir haben das Problem in den späteren Rezidiven, dass unter konventioneller Therapie die Remissionsdauern sehr kurz werden. Deshalb ist die Einführung der bispezifischen Antikörper so wichtig, weil sie in dieser schwierigen Situation zu einer hohen Rate an CR führen, an kompletten Remissionen, und diese kompletten Remissionen lange anhalten.

Das haben wir in den aktualisierten Leitlinien so dargestellt. Da sieht man grafisch gut, dass wir in dieser Situation Odronextamab neben Mosunetuzumab und Epcoritamab stellen und dann in einer parallelen Blockbox auf der gleichen Höhe die CAR-T-Zellen aufführen. Das sind Tisa-Cel und Liso-Cel ab dem zweiten Rezidiv und dann noch Axi-Cel ab dem dritten Rezidiv. Ich kann das nur bestätigen, Odronextamab reiht sich ein, hat die höchsten CR-Raten, wenn man es numerisch vergleicht. Aber wissenschaftlich korrekt ist es schwierig zu sagen, ob der eine Antikörper besser ist als der andere. Wir würden die Antikörper in dieser speziellen und für den Patienten schwierigen Therapiesituation als gleichwertig gut und wichtig ansehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Buske. – Herr Professor Scholz, bitte.

Herr Prof. Dr. Scholz (GLA): Es ist schon viel gesagt worden. Vielleicht noch ein Aspekt, weil folliculäre Lymphome so heterogen sind: Insbesondere im Rezidiv ist es günstig, wenn man eine Substanz hat, die auch bei aggressiven Lymphomen wirkt. Das ist ein Vorteil dieser bispezifischen Antikörper, dass es auch Daten bei aggressiven Lymphomen gibt. Ansonsten denke ich, ist das Wesentliche gesagt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Scholz. – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben zusammen mit der Zulassung unter besonderen Bedingungen die Auflage bekommen, bis September 2031 Daten der Phase-III-Studie R1979-ONC-22102 vorzulegen. Läuft das? Wann gibt es Ergebnisse, weil wir hier Vergleiche anstellen, von denen man nicht weiß, ob sie noch State of the Art sind? Wir haben auf der einen Seite Odronextamab in Kombination mit Lenalidomid gegen Rituximab in Kombination mit Lenalidomid. Gibt es die Ergebnisse innerhalb des von der EMA adressierten Zeitraumes? – Herr Flach, bitte.

Herr Dr. Flach (Regeneron): Die Studie läuft, und wir haben keine Hinweise darauf, dass es zu einer Verzögerung kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Flach. – Ich eröffne die Fragerunde. Wer von den Bänken und der Patientenvertretung hat Fragen? – Frau Holtkamp und Frau Witt. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Die Frage habe ich in dem anderen Anwendungsgebiet auch gestellt, aber es waren nicht alle dabei. Deshalb noch einmal die Frage: Nach welchen konkreten Kriterien entscheiden Sie, welcher Wirkstoff zum Einsatz kommt, gerade wenn sie sich angesichts der Datenlage als vergleichbare Wirkstoffe darstellen, was die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen angeht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Professor Scholz, bitte.

Herr Prof. Dr. Scholz (GLA): Es ist so, dass wir Wirkstoffgruppen zur Verfügung haben. Deshalb ist bei mir immer die erste Frage: bispezifischer Antikörper oder CAR-T-Zellen, da sind die bispezifischen Antikörper schnell verfügbar. Das kann man mit den Patienten besprechen, ob sie eine einmalige Therapie bevorzugen oder eine Therapie, die über einen längeren Zeitraum geht. Zwischen den bispezifischen Antikörpern zu entscheiden, ist letztendlich schwer, denke ich, weil es keine direkten Vergleiche gibt. Aber die sind sehr gut. Ich habe eben schon angedeutet, wenn ich das Gefühl habe, dass das ein Rezidiv mit einer höheren Dynamik ist, dann würde ich einen bispezifischen Antikörper nehmen, der sich auch beim aggressiven Lymphom bewährt hat. Dann wäre Mosunetuzumab eher heraus, weil es dafür weniger Daten gibt. Dann würden Epcoritamab und Odronextamab übrig bleiben. Da ist ein wesentlicher Unterschied die Gabe subkutan oder i.v.. Letztendlich ist auch die Frage, was die Präferenz des Patienten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scholz. – Herr Professor Buske, bitte.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Ich habe zu dem im Prinzip nicht viel hinzuzufügen, was Herr Scholz gesagt hat. Die Antikörper sind absolut vergleichbar, gehören einer Wirkstoffklasse an. Odronextamab hat, wie schon gesagt, etwas höhere CR-Raten, aber im historischen Vergleich, nicht im prospektiv randomisierten Vergleich. Am Ende ist das, glaube ich, auch, welchen Antikörper man gewöhnt ist. Das sind weiche Faktoren, die entscheiden, hat man mehr Epo gegeben, hat man mehr Odro gegeben? Ich glaube, das wird auch in diese Richtung gehen, dass die behandelnde Kollegin oder der behandelnde Kollege über diese weichen Faktoren entscheidet, weil es wissenschaftlich, akademisch, medizinisch keinen gewichtigen Grund gibt, den einen oder den anderen Antikörper zu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Buske. – Herr Professor Heß, das deckt sich mit dem, was Sie eben gesagt haben. Wir nehmen das zu Protokoll. – Frau Holtkamp, haben sie eine weitere Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, in der Tat, auch Bezug nehmend auf diesen Aspekt mit den eher aggressiveren Lymphomen: Die DGHO hat ausgeführt, dass es jetzt eine neue WHO-Klassifikation mit drei Untertypen gibt, also klassisches folliculäres Lymphom, folliculär großzelliges Lymphom und folliculäres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen. Sehen Sie alle Subtypen, also die gesamte Breite des folliculären Lymphoms im Anwendungsgebiet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Scholz, bitte.

Herr Prof. Dr. Scholz (GLA): Das aktuell als das klassische folliculäre Lymphom bezeichnete folliculäre Lymphom ist folliculäres Lymphom Grad 1 bis 3a. Das sind die folliculären Lymphome, die wir in diesem Gebiet sehen oder die ich da sehen würde. Das großzellige folliculäre Lymphom ist ein folliculäres Lymphom Grad 3b, und das wird wie ein aggressives Lymphom behandelt. Die letzte Kategorie ist eine Seltenheit. Die kann man letztendlich wie ein klassisches folliculäres Lymphom behandeln, aber da gibt es wenige Fälle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scholz. – Herr Professor Buske, bitte.

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Nur als Ergänzung: Das schließt an das, was Herr Scholz gesagt hat. Wir haben bei diesen Lymphomen in den späteren Linien häufig okkult, verborgen und auch nicht diagnostisch, bioptisch zu sichern sekundäre Transformationen. Dass dann irgendwo hochgradig aggressivere Anteile irgendwo im Körper versteckt sind, bekommen Sie nicht heraus. Das Gute ist, dass diese bispezifischen Antikörper wie auch die CAR-T-Zellen bei beiden Formen wirken, also bei den indolenten, klassischen Anteilen und auch bei den aggressiveren Anteilen. Insofern ist das wie so eine All-Kammer-Substanz, und man ist da auf der richtigen und guten Seite.

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

Frau Dr. Holtkamp: Mich interessiert in dem Fall, ob das der pU auch so sieht. Faktisch ist es für zumindest einen Subtyp der aggressiven Lymphome zugelassen. Für das folliculäre Lymphom – – Was ist mit dieser etwas unscharf definierten speziellen Gruppe, die „follikulär“ heißt und eigentlich aggressiv ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Flach vom pU, bitte.

Herr Dr. Flach (Regeneron): Wie die Experten schon gesagt haben, ist die Substanz in beiden Anwendungsgebieten zugelassen, sowohl für die aggressiven Lymphome, als auch für die indolenten Lymphome. Somit sehen wir das alles abgedeckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Flach. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Witt vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Witt: Ich habe eine Frage an die Kliniker und Fachgesellschaften. Wie werden Patientinnen und Patienten ab dem zweiten Rezidiv mit einem schlechten Allgemeinzustand behandelt? Kommen die bispezifischen Antikörper auch in der Monotherapie für diese Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand infrage bzw. das Odronexamab?

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

Herr Prof. Dr. Scholz (GLA): Ich würde sagen ja, weil der Vorteil bei den bispezifischen Antikörpern ist, dass es eine Aufdosierungsphase gibt, in der das Medikament langsam hochdosiert wird. Es ist erstaunlich, dass das schon in den sehr niedrigen Dosen wirkt und da oft schon zu einer Verbesserung des Allgemeinzustands führt. Natürlich wird es auch Patienten geben, die so frail oder so krank sind, dass man sie nicht mit so etwas behandeln kann. Für mich ist es immer hilfreich, wenn ich die Leute frage: Wie ging es ihnen vor sechs Monaten? Wenn ich dann sehe, dass das Lymphom doch beträchtlichen Einfluss auf den Allgemeinzustand hat, dann würde ich sagen, hat das auch eine große Chance, sich wieder zu bessern. Während wenn jemand seit zwei Jahren am Rollator geht und eine schwere COPD hat, dann muss man sich insgesamt überlegen, welche Therapie möglich ist. Aber ein schlechter Allgemeinzustand oder ein etwas reduzierter Allgemeinzustand spricht nicht gegen den Einsatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Scholz. – Herr Professor Heß, bitte.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Ich kann Christian Buske nur zustimmen. Auf der anderen Seite ist es so, Frailty stellt immer die Frage, was für den Patienten im Vordergrund steht. Ist letztendlich die Lymphomkrankung das Lebenslimitierende oder seine Grundsituation? Wenn die Grundsituation das Lebenslimitierende ist, dann wird man eine immer sehr palliativ orientierte, gut verträgliche Therapie verwenden. Dann ist es adäquat zu sagen, dass dann auch andere Dinge zum Einsatz kommen werden, als ein bispezifischer Antikörper.

Umgekehrt, wenn die Lebenserwartung durch das Lymphom limitiert ist, dann wird man versuchen, die potentesten Substanzen einzusetzen. Wir sind noch in der Lernphase. Aber ich glaube, auch das kann man im klinischen Alltag so adaptieren, dass diese Substanzen dann einsetzbar sind und eine Alternative für die Patienten darstellen, in dem Fall viel eher als eine CAR-T-Zelltherapie. Da wäre man zurückhaltend, weil man die nicht abbrechen kann. Wenn ich da einmal drin bin, bin ich drin. Das ist die Schwierigkeit daran.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. – Herr Professor Wörmann, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Einiges ist gerade gesagt worden. Der wichtige Punkt wäre noch als Ergänzung, dass wir es zunehmend mit einer älteren Patientenpopulation zu tun haben. Weil die Patienten bei der Erkrankung sowieso schon relativ alt sind, aber dann auch

durch unsere Therapien im Rezidiv deutlich älter sind, ist diese Differenzierung zwischen der Ursache und der Frailty kritisch für die Indikationsstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist im Prinzip die Diskussion, die wir eben auch geführt haben, als wir gesagt haben, ist es eine onkologisch krankheitsbedingte, ECOG-schlecht seiende Situation oder eine allgemein schlechte Situationen, ist klar.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das war beim Blasenkarzinom heute Morgen die Diskussion, dass viele von denen mit relevanter Komorbidität ankommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war bei der Blase. Danke – Jetzt hat sich Herr Flach gemeldet, und dann frage ich Frau Witt noch einmal.

Herr Dr. Flach (Regeneron): Das war die Meldung von vorhin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Frau Witt, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Witt: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? Herr Professor Scholz, Sie haben die Hand noch oben.

Herr Prof. Dr. Scholz (GLA): Die habe ich noch nicht wieder heruntergenommen. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war keine Wortmeldung. Danke. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Daran anknüpfend eine Nachfrage: Wenn auch schwächere Patienten mit der Substanz behandelt werden könnten, wären das solche, die man, wenn man den Antikörper nicht hätte, mit Rituximab-Monotherapie behandeln würde?

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

Herr Prof. Dr. Buske (DGHO): Eigentlich nicht. Rituximab-Monotherapie wäre eine Therapie, die nach den heutigen Maßstäben, da wir diese anderen Therapien haben, die um ein Vielfaches wirksamer sind, von der man sagen würde, der Allgemeinzustand ist doch so eingeschränkt, dass man Überlegungen anstellen muss, ob man so etwas wie bispezifische Antikörper gibt, wie wir es vorhin dargestellt haben. Rituximab war früher viel mehr en vogue, weil wir diese ganzen Dinge nicht hatten. Wenn man das von der Wirksamkeit vergleicht, dann sind das wirklich Lichtjahre. Das sieht man auch an unseren Leitlinien, in denen Rituximab als Monotherapie in dem Sinne nicht mehr auftaucht, es sei denn, es sind wirklich frail Patienten oder Patienten im schlechten Allgemeinzustand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Buske. – Herr Professor Scholz und Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Scholz (GLA): Ich sehe das auch so. Ich setze Rituximab-Monotherapie nicht ein, weil die allermeisten Patienten doch in der Lage sind, etwas anderes zu vertragen. Was ich alternativ machen würde, wenn ich so eine Situation hätte, in der es um Symptomlinderung gehen würde, dann würde ich den Patienten palliativ bestrahlen. Da weiß ich, das wirkt. Wenn das ein großer Lymphknoten ist, der auf irgendetwas drückt oder Schmerzen macht, man den Patienten aber nicht systemisch behandelt, weil er so krank ist, dann würde ich sagen, bestrahlen. Aber Rituximab-Monotherapie machen wir eigentlich nicht.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, Frau Holtkamp, dass Sie unsere Stellungnahme so sorgfältig gelesen haben. Das tut uns gut. Der Punkt beim Rituximab ist, dass es weniger wirksam, aber deshalb nicht von vornherein weniger nebenwirkungsbelastet ist. Wir sehen Zytokin-Release-Syndrome deutlich bei Rituximab. Das ist ein initiales Symptom, dass es nicht

hervorhebt. Das heißt, wir haben ein Präparat, das Nebenwirkungen macht, aber deutlich weniger effektiv ist. Deshalb haben wir in der Stellungnahme geschrieben, dass das heute nicht mehr als Vergleichstherapie geeignet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Holtkamp, weitere Frage?

Frau Dr. Holtkamp: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage die Bänke und PatV: Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Frau Briswalter, wenn Sie zusammenfassen möchten, was wir diskutiert haben, wäre ich Ihnen dankbar, und dann können wir die Anhörung beenden.

Frau Briswalter (Regeneron): Ja, sehr gerne. – Vielen Dank für den guten Austausch und die rege Diskussion. Ich fasse gerne noch einmal die wichtigsten Punkte aus unserer Sicht zusammen: Wir haben besprochen, dass Odronextamab eine wertvolle Therapiealternative ist, die mindestens ein vergleichbares Wirksamkeitsprofil wie die anderen bispezifischen Antikörper aufweist und gleichzeitig ein gut handhabbares Sicherheitsprofil bietet. Ich möchte gerne ergänzen, wir haben über palliatives Setting diskutiert, dass wir das nicht vermischen. Wenn ein Patient für Odronextamab infrage kommt, dann ist er sicherlich in einer anderen physischen Verfassung, sage ich einmal, als wenn man einen Patienten nimmt, der sehr fragil ist und palliativ behandelt werden würde. Das ist aber nicht die gleiche Situation, in der ein Patient für Odronextamab infrage kommt.

Mit Blick auf die zVT ist daher aus unserer Sicht eine Aktualisierung notwendig, um die relevanten Änderungen in der Therapielandschaft zu reflektieren und im Zuge dessen insbesondere Epcoritamab und Liso-Cel in die zVT aufzunehmen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Briswalter, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an unsere klinischen Experten. Wir werden das diskutieren. Ich kann an dieser Stelle die Anhörung schließen und wünsche Ihnen in Amerika viel Spaß beim Kongress. Allen anderen einen schönen Advent, frohe Weihnachten, guten Rutsch, und im nächsten Jahr sieht man sich wieder. Danke.

Schluss der Anhörung: 15:13 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: 2025-B-214-z Odronextamab

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

Odronextamab [rezidiertes/refraktäres folliculäres Lymphom]

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“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und folliculärer Lymphome Grad 3B.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">- Strahlentherapie- Allogene und autologe Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">- Epcoritamab (Beschluss vom 6. März 2025)- Zanubrutinib (Beschluss vom 6. Juni 2024)- Axicabtagen-Ciloleucl (Beschluss vom 21. Dezember 2023)- Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022)- Tisagenlecleucl (Beschluss vom 01. Dezember 2022)- Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)- Obinutuzumab (Beschluss vom 4. November 2021)- Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015) <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 7. Mai 2025):</p> <ul style="list-style-type: none">- Off-Label-Indikation für Fludarabin: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzellleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).

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

Odronextamab [rezidiertes/refraktäres folliculäres Lymphom]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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:

Odronextamab
L01FX34
Ordspono

Indikation laut Zulassung:
Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien

Antineoplastische Arzneimittel

Bendamustin
L01AA09
generisch

Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.

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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Chlorambucil L01AA02 Leukeran	niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird eingesetzt zur Hochdosistherapie bei: <ul style="list-style-type: none"> - refraktären (anderweitig therapieresistenten) Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] <ul style="list-style-type: none"> - Non-Hodgkin-Lymphome [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Etoposid L01CB01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphom: Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Melphalan L01AA03 Phelinun ¹	Hochdosiertes PHELINUN, das als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln und/oder einer Ganzkörperbestrahlung angewendet wird, wird angewendet bei Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> - [...] malignen Lymphomen (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom),
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: <ul style="list-style-type: none"> - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln - im Kindesalter in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.

¹ Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01DB07 generisch	
Trofosfamid L01AA07 Ixoten	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - maligne Non-Hodgkin-Lymphome [...]
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon Jenapharm	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> - 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 [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das folliculäre Lymphom:

PI3K-Inhibitoren

Idelalisib L01EM01 Zydelig	Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.
Duvelisib ² L01EM04 Copiktra	Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: [...] - folliculärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.

Immunmodulatoren

Lenalidomid L04AX04 generisch	Folliculäres Lymphom Lenalidomid in Kombination mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem folliculärem Lymphom (Grad 1 – 3a).
-------------------------------------	---

Monoklonale Antikörper

Epcoritamab L01FX27 Tepkinly	Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären folliculären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie
Mosunetuzumab L01FX25 Lunsumio	Lunsumio als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben
Obinutuzumab L01FA03 Gazyvaro	Folliculäres Lymphom (FL) Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.

² Außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Rituximab L01FA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - Rituximab ist als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.
-----------------------------------	--

Radiotherapeutika

Ibritumomab-Tiuxetan V10XX02 Zevalin ¹	[⁹⁰ Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.
---	--

CAR-T-Zellen

Tisagenlecleucel L01XL04 Kymriah	Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: [...] erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie
Axicabtagen ciloleucel L01XL03 Yescarta	Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.

Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)-Inhibitoren

Zanubrutinib L01EL03 Brukinsa	Brukinsa wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL) angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.
-------------------------------------	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-018 Odronextamab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 31. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 Cochrane Reviews.....	7
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	43
Referenzen	46

Abkürzungsverzeichnis

AE	Unerwünschtes Ereignis
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BEAM	BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CCO	Cancer Care Ontario
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CMA	Canadian Medical Association
CMV	Cytomegalovirus
CR	Komplette Remission
CRu	Komplette Remission, unbestätigt
CT	Computertomographie
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DLI	Donorlymphozyten-Infusion
DSG	Disease Site Group
EBMT	Europäische Gruppe für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Ereignisfreies Überleben
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglukose
FISH	Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung
FL	Follikuläres Lymphom
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations

GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Lymphom-Effekt
Gy	Gray
HDT	Hochdosistherapie
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MAC	Methotrexat, Actinomycin D, Cyclophosphamid
MCL	Mantelzelllymphom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MZL	Maginalzonenlymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Non-Response
NRM	Nicht-rezidivbedingte Mortalität
OR	Gesamtansprechen
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PET	Positronenemissionstomographie
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PJP	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
POD24	Progress innerhalb von 24 Monaten
PR	Partielle Remission
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
R-CVP	Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
R-FM	Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin
RIC	intensitätsreduzierte Konditionierung
RIT	Radioimmuntherapie
R-MCP	Rituximab, Mitoxantron, Chloambucil, Prednison

RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TBI	Ganzkörperbestrahlung
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Rezidiertes oder refraktäres folliculäres Lymphom (FL) nach zwei und mehr systemischen Behandlungslinien

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 großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)*, *primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)*, *folliculäres Lymphom (FL)* und *T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges 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), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 12.01.2023 durchgeführt, die folgende am 27.09.2023. 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 1294 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. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie von National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von Januar 2024 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine geeigneten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine geeigneten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [2].

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

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom

siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [1].

Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem follikulären Lymphom (FL) 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- Im Januar 2017 wurde in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net) und MEDLINE (www.pubmed.org) mit dem Suchbegriff 'lymphoma' nach relevanten Leitlinien gesucht.
- Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht.
- Der Suchzeitraum deckt die Zeit von 1994 bis 2017 ab.

LoE

Tabelle 1: 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.	⊕⊖⊖⊖

GoR

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Verwendete Empfehlungsgrade

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

Tabelle 3: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

11. Therapie des Rezidivs

11.1 Chemoimmuntherapie

Die Auswahl der Therapie beim Rezidiv richtet sich nach der Vortherapie, der Zeit bis zum Rezidiv, der klinischen Symptomatik bei Rezidiv, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten sowie nach dem Patientenwunsch.

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress sollte eine systemische Therapie durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊖⊖ low	van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie sollte bei entsprechender Therapieindikation erneut eine Chemoimmuntherapie eingesetzt werden. <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie kann bei entsprechender Therapieindikation die gleiche Chemoimmuntherapie wieder eingesetzt werden. <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollte, sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens

11.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollten bei geeigneten Patienten andere Therapieverfahren (z. B. eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation) eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Grundsätzlich ist bei Patienten, die bereits mit einer Chemoimmuntherapie mit Rituximab, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, behandelt wurden, eine erneute Chemoimmuntherapie sinnvoll. In einer aktuellen Publikation erreichten Patienten, die innerhalb der PRIMA-Studie (R-CHOP, R-CVP, Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) oder R-FM (Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron), gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie behandelt wurden und einen Progress hatten, durch eine erneute Chemoimmuntherapie wieder eine hohe Responserate (67 %) und ein langes Gesamtüberleben (6,4 Jahre), wenn sie im Rezidiv keine hochmaligne Transformation aufwiesen [271]. Für Patienten, die initial mit Obinutuzumab und Chemotherapie behandelt werden, liegen derzeit noch keine vergleichbaren Daten im Rezidiv vor. Zum Vorgehen bei Rituximab-refraktären Patienten siehe Empfehlung 11.6..

Wenn Patienten länger als zwei Jahre seit der letzten Chemoimmuntherapie keine Progression hatten [...], ist eine erneute Chemoimmuntherapie Therapie der Wahl. Voraussetzung ist allerdings, dass sich klinisch und wenn möglich bioptisch kein Hinweis auf eine hochmaligne Transformation findet [...]. Wenn die Erstlinientherapie Rituximab

und Bendamustin, R-CVP oder R-MCP (Rituximab, Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) war, kann diese auch wiederholt werden.

Eine Chemoimmuntherapie mit R-Bendamustin führt bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt waren, zu einer Responderate von 96 % mit 71 % kompletten Remissionen und einem medianen PFS von 24 Monaten [290]. Aber auch in einer aktuelleren Studie, in denen alle Patienten bereits eine Vortherapie mit Rituximab und Chemotherapie erhielten, waren die Remissionsraten ähnlich hoch [291] (95 % mit 80 % kompletten Remissionen). Retrospektive Daten von 88 Patienten mit indolentem NHL und CLL [292] legen nahe, dass man nach initial gutem Ansprechen eine Therapie mit R-Bendamustin wiederholen kann. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 76 % (mit einer niedrigeren CR Rate von 7 %) ohne unerwartete Toxizität.

Eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Fludarabin-haltigen Schemata hat ebenfalls hohe Ansprechraten bei Patienten, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt wurden. Zum Beispiel konnte mit der Kombination Rituximab, Fludarabin und Mitoxantron Ansprechraten von 84 % (68 % komplette Remissionen) und eine 3-Jahres EFS von 47 % erzielt werden [293]. Mit der Kombination von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron konnte eine Response Rate von 94 % und ein progressionsfreies Überleben von 16 Monaten erzielt werden [294]. Zu Erfahrungen von fludarabinhaltigen Kombinationen bei Patienten, die bereits eine Chemoimmuntherapie erhalten haben, gibt es keine umfassenden Publikationen. Ebenso gibt es nur wenig Erfahrung mit einer Wiederbehandlung mit einem fludarabinhaltigen Schema. In einer Fallserie von 563 Patienten war Fludarabin ein unabhängiger Risikofaktor in einer multivariaten Analyse für die Entwicklung von Sekundärneoplasien bei Lymphompatienten [295]. Aus diesem Grunde sollte eine erneute Therapie mit fludarabinhaltigen Kombinationen nur in Ausnahmefällen erfolgen. Auch muss bei einer erneuten Therapie mit R-CHOP die kumulative Antrazyklintoxizität beachtet werden.

Bei Patienten, die nach weniger als zwei Jahren nach einer Chemoimmuntherapie rezidivieren, sollten alternative Ansätze wie Transplantationsstrategien bei Jüngeren, nach Remissionsinduktion z. B. durch R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin) oder R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder Idelalisib im zweiten Rezidiv, sowie experimentelle Ansätze in Studien geprüft werden. Sollte dies nicht möglich sein, sollte zumindest ein alternatives Chemotherapieregime (z. B. CVP/CHOP statt Bendamustin) verwendet werden.

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie sollte bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. <i>CAVE: Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv nur mit Bendamustin.</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

Bei Patienten mit einer Resistenz gegen Rituximab (Therapieversagen während oder bis 6 Monate nach Abschluss einer Rituximab-Therapie) wurde die Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin (90mg/m²) zugelassen und hat sich in einer randomisierten Studie [289] gegen Bendamustin 120mg/m² als Monotherapie durchgesetzt (PFS: HR 0,49, 95 % CI 0,35-0,68; OS: (Gesamtkohorte, >80 % FL-Patienten) HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; AEs grade 3-5: 72,5 % (B+G) vs 65,5 % (B)). Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten eingeschlossen, die entweder keine Vorbehandlung mit Bendamustin hatten oder mindestens 2 Jahre nach Bendamustin nicht behandlungsbedürftig waren. Für Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach R-Bendamustin rezidivieren, gibt es keine zugelassene Alternative mit Chemoimmuntherapie, möglicherweise ist eine Therapie mit Obinutuzumab und einem anderen Chemotherapieregime sinnvoll. Zu Patienten mit Refraktärität auf Obinutuzumab gibt es derzeit keine Erfahrung. Hier liegt eine Rezidivtherapie mit Rituximab oder das Weglassen des monoklonalen Antikörpers im Ermessen des behandelnden Arztes.

11.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Monotherapie mit Rituximab kann besonders bei älteren oder komorbiden Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist, in der Rezidivtherapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Monotherapie mit Rituximab ist eine gut verträgliche und zugelassene Behandlungsoption. In drei Studien, in denen eine Rituximab-Monotherapie bei Patienten geprüft wurde, die bereits mit Rituximab vortherapiert waren, zeigte sich eine gute Krankheitskontrolle. In einer ersten Studie [296] hatten 58 vorbehandelte Patienten mit 4 Gaben Rituximab (375mg/m²) im wöchentlichen Abstand eine Responderate von 41 % (davon 11 % komplette Remissionen); die Zeit zur Progression betrug 17,8 Monate. In der GAUSS-Studie betrug die Responderate nach 4 Gaben 33 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 25 Monaten [297]. In einer dritten Studie [298] mit 8 Rituximab-Gaben im wöchentlichen Abstand betrug die Responderate bei Rituximab 64 % (davon 39 % komplette Remissionen) und die Zeit bis zur Progression 13,8 Monate. Der Stellenwert einer Verlängerung der Rituximabtherapie ist unklar. In einer randomisierten Studie [217] hatten Patienten mit einer 5-jährigen Therapie im Gegensatz zu Patienten mit einer Kurzzeittherapie (8 Gaben Rituximab 375 mg/m²) ein deutlich verlängertes ereignisfreies Überleben (5,3 versus 3,4 Jahre), allerdings auch eine höhere Rate an Komplikationen und keine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Gemäß dem Zulassungsstatus kommt eine Monotherapie mit 4 Zyklen Rituximab mit 375 mg/m² in vierwöchentlichen Abständen bei älteren und komorbiden Patienten in Frage, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist. Eine Chemoimmuntherapie bietet allerdings die Chance eines deutlich längeren progressionsfreien Überlebens, sodass – wenn möglich – eher die Kombination eingesetzt werden sollte.

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration <20 % im Rezidiv eingesetzt werden, wenn Patienten nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet sind.
GRADE Nicht berichtet	Witzig 2002 [299, 300] Gesamtüberleben

⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet	Progressionsfreies Überleben Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ low	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan ist aufgrund der einmaligen Infusion und der geringen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen eine Alternative zu einer Chemoimmuntherapie über mehrere Zyklen besonders beim älteren oder komorbiden Patienten. In einer randomisierten Studie lag die Ansprechrate bei 80 % und die CR/CRu Rate von 34 % damit deutlich höher als bei der Rituximab-Monotherapie im Vergleichsarm [301]. Das PFS betrug 14,1 Monate. Eine wichtige Voraussetzung ist allerdings eine Knochenmarksinfiltration unter 20 %. Selbst bei Patienten, die auf Rituximab refraktär sind (Progress unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Rituximab) wird eine Ansprechrate von 74 % (15 % komplette Remission, time to progression 6,7 Monate) erreicht [299].

11.2. Neue Substanzen

11.2.1.1. Idelalisib

11.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten ab dem zweiten Rezidiv oder Progress nach Chemo- und/oder Immuntherapie können eine Monotherapie mit Idelalisib erhalten, wenn die letzte Chemo- und/oder Immuntherapie ungenügend angesprochen hat (Progress innerhalb von 6 Monaten).
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	Salles 2016 [302], Eyre 2018 [303], Gopal 2014 [281] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib ist in Europa als Monotherapie zugelassen, „für erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien“ ist. In der zulassungsrelevanten Phase-II Studie [281] wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Chemotherapie als auch unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Therapie nicht angesprochen hatten oder progredient waren; die Patienten hatten im Median 4 Vortherapien erhalten. Die Ansprechrate in dieser Studie betrug 57 % (gemischte Entitäten), die Rate kompletter Remission lag jedoch nur bei 6 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 11 Monaten.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigte sich in der dargestellten Studie ein differentes Nebenwirkungsprofil, häufig waren Durchfälle, Übelkeit und Fatigue sowie Hustenreiz. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren ein Abfall der Neutrophilen, Durchfälle und eine immunvermittelte Hepatotoxizität. Diese Ergebnisse wurden in weiteren Analysen im Wesentlichen bestätigt [303, 304]. In den Folgejahren gab es eine Reihe von zusätzlichen wichtigen Warnhinweisen. Idelalisib führte zu vermehrten Infektionen, weshalb die Therapie unter einer PJP-Prophylaxe und einem CMV-Monitoring erfolgen soll. Relevante Nebenwirkungen sind daneben auch die späte Colitis (typisch nach 6-8 Monaten), die frühzeitig erkannt und durch Therapieunterbrechung

sowie gegebenenfalls lokale und systemische Glukosteroidgaben behandelt werden sollte, sowie die Pneumonitis und Hepatitis, für die ebenfalls spezifische Empfehlungen gelten (siehe Fachinformation Idelalisib).

11.2.2.1. Lenalidomid

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Behandlung mit Rituximab und Lenalidomid kann vor allem bei Patienten erfolgen, die nach Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind, und bei denen eine Therapie mit Idelalisib oder eine intensive Salvage-Therapie nicht möglich ist und bei denen kein experimenteller Ansatz in Studien zur Verfügung steht. <i>Cave: Off-label use Lenalidomid</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊖ moderate	Leonard 2015 [305] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der Immunmodulator Lenalidomid ist in Europa bei Patienten mit Multiplem Myelom, MDS und dem Rezidiv eines Mantelzelllymphoms zugelassen und ist auch beim folliculären Lymphom in zahlreichen Phase-II und Phase-III-Studien getestet worden. In einer Serie mit ausgedehnt vorbehandelten Patienten (3 Vortherapien, 50 % refraktär) lag die Ansprechrate bei Patienten mit folliculärem Lymphom bei 27 % [306]. Die Dauer des Ansprechens war länger als 16 Monate [306]. In der Kombination mit Rituximab können die Therapieergebnisse verbessert werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Ansprechrate von 53 % (20 % komplette Remissionen) auf 76 % (39 % komplette Remissionen) gesteigert. Die mediane Zeit bis zur Progression verdoppelte sich fast von 1,1 Jahre auf 2 Jahre [305]. In der AUGMENT-Studie wurde randomisiert Lenalidomid plus Rituximab versus Rituximab plus Placebo beim rezidivierten folliculären Lymphom verglichen und hinsichtlich des primären Endpunktes PFS ein klarer Vorteil zugunsten von Lenalidomid/Rituximab beobachtet (HR 0,46; 95 % CI 0,34-0,62; p<0,001) [307]. Aus einer laufenden Phase-III Studie (MAGNIFY) wurden kürzlich weitere Effizienzdaten von 91 Patienten mit folliculärem Lymphom vorgelegt, die mit einer Lenalidomid und Rituximab Induktion und Erhaltung behandelt wurden. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 67 % mit 31 % kompletten Remissionen und ein 1-Jahres PFS von 66 %. Da gerade in der Gruppe der doppelt-refraktären Patienten das 1-Jahres PFS ebenfalls bei 66 % liegt, stellt Lenalidomid und Rituximab eine nicht zugelassene Therapieoption für Patienten dar, bei denen eine Idelalisibtherapie nicht durchführbar ist (z. B. relevante Darm- oder Lungenvorerkrankungen). Es gibt keine relevanten Studiendaten zum Einsatz von Lenalidomid nach Einsatz eines PI3K-Inhibitors [308].

11.2.2.2. Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 Antikörper

11.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper sollten nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden.
Ibrutinib ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊖ low	Bartlett 2018 [309], Gopal 2018 [310] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper Nicht berichtet ⊕⊖⊖⊖ very low Nicht berichtet Nicht berichtet	Lesokhin 2016 [311] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Copanlisib und Duvelisib

Neben Idelalisib wurden eine Reihe von anderen PI3K-Inhibitoren an Patienten mit folliculärem Lymphom getestet. Zu zwei Substanzen gibt es Daten aus größeren Phase-II-Studien: Copanlisib, ein intravenös applizierter Inhibitor der alpha und delta Untereinheit von PI3K und Duvelisib, welches die gamma und delta Untereinheit hemmt. Copanlisib zeigte in einer Studie mit 142 Patienten mit indolenten Lymphomen und 2 oder mehr Vortherapien eine Responderate von 59 % (einschließlich 12 % komplette Remissionen). Die Dauer der Response betrug 22,6 Monate. Im Unterschied zu Idelalisib sind die wesentlichen Nebenwirkungen Hyperglykämien (Grad 3-4: 40,1 %) und arterielle Hypertension (Grad 3-4: 22,5 %). Copanlisib wurde im Jahr 2017 von der FDA zur Behandlung von rezidierten und refraktären folliculären Lymphomen zugelassen, eine europäische Zulassung steht aus.

Duvelisib wurde an 129 doppelt-refraktären Patienten mit indolenten Lymphomen getestet und zeigte eine Response Rate von 46 % (komplette Remission 1 %). Die Dauer der Response betrug 9,9 Monate. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Idelalisib (Diarrhoen ab Grad 3 in 15 % der Fälle). Bislang gibt es keine Zulassung für Duvelisib, ist jedoch in den USA beantragt (Stand 07/2018) [312, 313].

Ibrutinib

Der Bruton Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib ist für die Behandlung der CLL, des rezidierten Mantelzell-Lymphoms sowie des rezidierten Morbus Waldenström in Europa zugelassen. Beim folliculären Lymphom zeigte sich bei 110 Patienten mit im Median 3 Vortherapien und rezidiertem folliculärem Lymphom eine moderate Ansprechrates (OR 20,9 %, CR 10,9 %), das progressionsfreie Überleben lag bei 4,6 Monaten, die Dauer des Ansprechens betrug allerdings 19 Monate, 63 % der Patienten lebten noch nach 2 Jahren.

Möglicherweise ist die Kombination mit Rituximab effektiver. In einer Phase-II Studie wurden zwei verschiedene Kombinationen von Rituximab mit Ibrutinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit folliculären Lymphomen getestet. Die Response-Raten betragen 75-85 % und das 1-Jahres PFS von 77-87 % je Arm. Daten über die

Kombination von Rituximab und Ibrutinib in der Rezidivsituation sind bislang nicht bekannt.

Wesentliche Nebenwirkungen von Ibrutinib sind ein erhöhtes Blutungsrisiko, Infektneigung, Induktion von Vorhofflimmern und gastrointestinale Beschwerden [309, 310, 314].

Venetoclax

Venetoclax ist ein gegen das antiapoptotische Protein BCL2 wirksames Medikament aus der Klasse der BH3-Mimetika. Es ist in Deutschland zur Behandlung der rezidierten chronischen lymphatischen Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53 Mutation zugelassen. Aufgrund der regelhaft vorkommenden t(14;18) mit subsequenter bcl-2 Überexpression ist die Rationale zum Einsatz beim follikulären Lymphom gegeben. Bei 29 Patienten mit rezidierten follikulären Lymphomen war in einer Phase-I Studie die Responserate 38 % und das mediane progressionsfreie Überleben 11 Monate. Auch hier wurden verschiedene Kombinationstherapien getestet. In einer Studie mit Venetoclax, Rituximab und Bendamustin zeigte sich kein unerwartetes Toxizitätsprofil; es wurden Ansprechraten von 75 % (35 % komplette Remissionen) und eine Dauer der Response von 11 Monaten beobachtet. In der dreiarmligen CONTRALTO Studie (randomisierte Phase-II) wurden Patienten mit rezidiertem follikulärem Lymphom entweder mit einer Standardtherapie mit Rituximab und Bendamustin, mit Rituximab und Venetoclax oder mit der Kombination aus allen drei Komponenten behandelt. Die Kombination aus Rituximab und Venetoclax zeigte eine Ansprechrate von 30 % und hatte damit keine höheren Responseraten als in der Monotherapie. Weiterhin zeigten sich im progressionsfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede im PFS zwischen Rituximab und Bendamustin oder der Dreierkombination.

Die Nebenwirkungen von Venetoclax bestehen insbesondere im Risiko einer frühen Tumorlyse sowie in der Folge von Zytopenien [315-317].

Checkpoint-Inhibitoren

Im Gegensatz zu anderen Lymphomentitäten ist ein Stellenwert für sogenannte Checkpoint-Inhibitoren beim follikulären Lymphom bisher nicht angezeigt. Analysen der Lymphomzellen und des Mikromilieus ergeben kein einheitliches Bild und auch die wenigen verfügbaren klinischen Daten ergeben nur ein vorläufiges Bild. Ein Ansprechen auf Nivolumab war bei 4/10 Patienten zu verzeichnen, wobei einige Remissionen langandauernd waren [311]. In Kombination mit Rituximab wurde Pembrolizumab bei Patienten mit follikulärem Lymphom eingesetzt, in einer früheren Analyse der Daten wurde eine Ansprechrate von 80 % beobachtet [311, 318].

11.3. Erhaltungstherapie

11.3.1. Rituximab

11.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Anti-CD20-Antikörper therapienaive Patienten sollten nach Ansprechen auf eine Rezidivtherapie (mit oder ohne Rituximab) eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊕⊕⊖ moderate	Vidal 2011 [319], Vidal 2017 [222] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab verlängert bei Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom, die im Rahmen ihrer initialen Therapie keinen anti-CD20-Antikörper bekommen haben, das progressionsfreie Überleben. Ferner gibt es Hinweise auf ein verlängertes Gesamtüberleben mit Rituximab-Erhaltung in dieser Situation.

Im Rahmen einer zweiarmigen, internationalen Phase-III-Studie, in der bei 465 Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom CHOP mit R-CHOP randomisiert verglichen wurde, erfolgte bei Erreichen einer partiellen oder einer kompletten Remission eine zweite Randomisierung zwischen Beobachtung und Rituximab 375 mg/m² alle drei Monate bis zu zwei Jahren [287]. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS nach der zweiten Randomisierung zu Gunsten der Rituximab-Erhaltungstherapie (Median 51,5 gegen 14,9 Monate, HR 0,40; p<0,001). Der Vorteil war sowohl nach CHOP als auch nach R-CHOP nachweisbar. In einer weiteren Analyse dieser Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit von im Median sechs Jahren wurde das verbesserte PFS mit Rituximab bestätigt (Median 3,7 Jahre gegen 1,3 Jahre ohne Rituximab, HR 0,55; p<0,001) und es wurde ein Trend zu besserem Gesamtüberleben gezeigt [320]. Die Rituximab-Erhaltung war allerdings mit einer signifikant höheren Rate an Grad 3 und 4 Infektionen assoziiert (9,7 % vs 2,4 %; p=0,01).

In einer weiteren randomisierten Studie erhielten 151 Patienten mit erstdiagnostiziertem oder rezidiviertem/refraktärem follikulärem Lymphom, die nach vier wöchentlichen Rituximab-Gaben keinen Krankheitsprogress gezeigt hatten, randomisiert entweder Rituximab nach 3, 5, 7 und 9 Monaten oder keine weitere Therapie [321]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 35 Monaten hatten Patienten im Rituximab-Erhaltungsarm ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben: 12 Monate ohne weitere Behandlung gegen 23 Monate mit Rituximab; p=0,02.

Eine systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse von 9 Studien wertete 2586 Patienten mit follikulärem Lymphom aus, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie bekommen hatten [319]. Hier zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom (HR 0,72, 95 % CI 0,57-0,91). Auch bestätigte sich die erhöhte Rate an Grad 3 oder 4 Toxizitäten, insbesondere Infektionen (RR 1,67, 95 % CI 1,40-2,00). Eine neuere Meta-Analyse individueller Patientendaten verschiedener Studien kam hinsichtlich des OS zu einem ähnlichen Ergebnis in der Gruppe der Patienten mit Rituximab-Erhaltung nach zweiter Therapielinie (HR 0,70, 95 % CI 0,54-0,91) [222]. Der Effekt war dabei unabhängig davon, ob die Patienten in der Induktionstherapie des Rezidivs Rituximab erhalten hatten oder nicht.

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Mit einem anti-CD20-Antikörper vorbehandelte Patienten, deren rezidiviertes follikuläres Lymphom auf eine Therapie mit Rituximab (als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie) angesprochen hat, soll eine Erhaltungstherapie mit Rituximab angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Weniger klar ist die Rolle einer Rituximab-Erhaltung bei Patienten, die in vorherigen Therapielinien bereits einen anti-CD20-Antikörper erhalten haben, da es hierzu keine randomisierten Studien gibt. In Übertragung der Ergebnisse des Benefits einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie erscheint es ratsam, Patienten mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie zu behandeln. Nicht sinnvoll erscheint eine Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten, deren Lymphom während der Rituximab-Erhaltungstherapie nach initialer Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Behandlung rezidiviert ist.

11.3.2. Obinutuzumab

11.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom sollten mit einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie behandelt werden, sofern das Lymphom im aktuellen Rezidiv auf eine Obinutuzumab-haltige Induktionstherapie angesprochen hat. <i>Cave: Zulassung von Obinutuzumab-Erhaltungstherapie im Rezidiv nur nach Therapie mit Bendamustin. Zulassung der Obinutuzumab-Erhaltungstherapie nur nach einer Bendamustin-Obinutuzumab Rezidiv-Induktionstherapie.</i>
GRADE ⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet ⊕⊕⊕ very low	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Phase III-Studie erhielten Patienten mit rezidiviertem indolentem Lymphom, deren Erkrankung nicht oder nicht ausreichend auf Rituximab angesprochen hatte (kein Ansprechen oder Progress während einer Rituximab-haltigen Therapie oder Progress binnen sechs Monaten nach letzter Rituximab-Dosis als Teil einer Induktions- oder Erhaltungstherapie), Bendamustin als Monotherapie oder Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab [289]. Bei Patienten, deren Lymphom auf Bendamustin/Obinutuzumab angesprochen hatte, folgte eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (1000 mg alle zwei Monate für bis zu zwei Jahre). 321 (ca. 80 %) der eingeschlossenen Patienten hatten ein follikuläres Lymphom. In der Gesamtgruppe zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,8 Monaten ein signifikant längeres PFS in der Bendamustin/Obinutuzumab-Gruppe (HR 0,57, 95 % CI 0,44-0,73; p<0,001) sowie ein signifikant verlängertes OS (HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; p=0,027). Nebenwirkungen waren dabei häufiger in der Kombinationsgruppe (Grad 3-5 bei 72,5 % der Bendamustin/Obinutuzumab behandelten Patienten und 65,5 % der Bendamustin-behandelten Patienten).

11.4. Strahlentherapie

11.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Rezidiven in den Stadien I und II kann eine Involved Site Radiotherapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Indikation zu einer Strahlentherapie im Rezidiv hängt im Wesentlichen vom Rezidivstadium und vom bisherigen Krankheitsverlauf ab. Kommt es nach kurativ intendierter Behandlung eines Patienten im limitierten Stadium zu einem Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsgebiets und ohne dass sich hierdurch ein fortgeschrittenes Stadium ergibt, so kann eine erneute Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden. War hierbei die initiale Therapie eine alleinige Lokaltherapie, so sollte eine Kombination aus lokaler Bestrahlung in Kombination mit Rituximab in Analogie zur Primärsituation erfolgen

(off-label Behandlung). Die Bedeutung des rezidivfreien Intervalls für die Beurteilung einer kurativen Therapieindikation ist aus der Literatur nicht abzuleiten.

Bei lokalisierten Rezidiven in fortgeschrittenen Stadien kann eine lokale Strahlentherapie mit 2x2 Gy eine weitere systemische Behandlung hinauszögern [187, 253, 322-325].

11.5. Autologe Transplantation

Das Ziel der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach erfolgter Rezidivtherapie ist die Verbesserung der Remissionstiefe und damit der Krankheitskontrolle und ultimativ die Verlängerung des Gesamtüberlebens.

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation sollte ausgewählten Patienten mit frühem Progress der Erkrankung (innerhalb von zwei Jahren nach Immunchemotherapie) als Therapieoption angeboten werden.
	Starker Konsens

11.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation kann ausgewählten Patienten mit rezidivierter Erkrankung als Therapieoption angeboten werden, wenn sich das Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach der Vortherapie entwickelt.
	Starker Konsens

Hintergrund

Zum Stellenwert der konsolidierenden ASZT beim rezidivierten folliculären Lymphom gibt es nur eine einzige randomisierte Studie [326]. Diese Studie wurde in der prä-Rituximab-Ära durchgeführt. Trotz der kleinen Fallzahl zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (55 % bzw. 58 % versus 26 % nach 2 Jahren) und des Gesamtüberlebens (77 % bzw. 71 % versus 46 % nach 4 Jahren) in den beiden ASZT-Armen (d.h. mit bzw. ohne in-vitro Purgung), verglichen mit einer konventionellen Therapie.

Seit der Einführung anti-CD20-Antikörper-basierter Kombinationstherapien wurde der Stellenwert der ASZT im Rezidiv bislang ausschließlich retrospektiv untersucht [290, 327-331]. Die Aussagekraft dieser Analysen ist begrenzt, insbesondere weil ein relevanter „selection bias“ nicht ausgeschlossen werden kann. Somit wird der Stellenwert der ASZT im Rezidiv weiterhin kontrovers diskutiert.

Zusammenfassend und gestützt von einer Konsensempfehlung der European Society for Blood and Marrow Transplantation [332] können folgende Aussagen getroffen werden:

- Je besser das Ansprechen auf die Rezidivtherapie, umso besser die Therapieergebnisse nach ASZT.
- Patienten mit Chemotherapie-resistenter Erkrankung profitieren nicht von einer ASZT.
- Es werden bessere Therapieergebnisse erzielt, wenn die ASZT im ersten Progress/Rezidiv durchgeführt wird, statt in späteren Rezidiven.
- Verglichen mit Patienten mit längerer Remissionsdauer nach Erstlinientherapie, profitieren besonders Patienten mit einem frühen Rezidiv oder Progress von einer ASZT.

- Als Richtwert kann ein Progress innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach einer Erstlinientherapie mit R-CHOP verwendet werden [290, 330, 333].
- Mit aktuellen Therapieprotokollen beträgt die therapieassoziierte Mortalität (d.h. innerhalb der ersten 100 Tage nach ASZT) weniger als 1 % [334].
- Langzeitbeobachtungen zeigen, dass es 10 Jahre nach ASZT nur noch sehr selten zu Rezidivereignissen kommt [335-338].

Patientenselektion

Nur ein Teil der Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung qualifiziert sich für dosisintensivierte Therapien. Es gibt keine strikten Entscheidungskriterien und die Indikation zur ASZT wird unter Berücksichtigung des Alters, des Allgemeinzustandes, der Begleiterkrankungen, der Organfunktionen und des Therapiewunsches des Patienten individuell gestellt.

Stammzellpräparat

Heutzutage werden überwiegend periphere Blutstammzellprodukte verwendet. Prinzipiell besteht bei autologen Stammzellpräparaten das Risiko einer Lymphomzellkontamination. Die Wirksamkeit von in-vitro oder in-vivo Purgungsverfahren konnte bislang nicht belegt werden [326, 334].

Hochdosisregime

Obwohl es keine in prospektiven Studien randomisiert geprüften Hochdosisregimes zur ASZT beim folliculären Lymphom gibt, werden in den meisten Kliniken das BEAM-Protokoll (BCNU/Carmustin, Etoposid, Ara-C/Cytarabin, Melphalan) oder die fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (12 Gy) in Kombination mit Cyclophosphamid eingesetzt [326, 332, 334, 339, 340]. In einer großen Registerstudie der EBMT konnte bislang kein Vorteil für die Hinzunahme von anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan) zum BEAM-Protokoll festgestellt werden [341].

11.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit chemosensitivem Rezidiv kann nach konsolidierender autologer Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie mit 4 Gaben Rituximab gegeben werden. <i>Cave: Off-label use Rituximab</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate Nicht berichtet ⊕⊕⊖⊖ low	Pettengell 2013 [319] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Studie aus der Prä-Rituximab-Ära mit 280 Patienten mit chemosensitivem Rezidiv eines folliculären Lymphoms führte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (375 mg/m² im Abstand von 2 Monaten, insgesamt 4 Gaben) nach BEAM-basierter ASZT zu einer Halbierung des Rezidivrisikos in den ersten 2 Jahren, ohne erhöhte Rezidivrate in den Folgejahren. 10 Jahre nach ASZT betrug das Rezidivrisiko 38 % mit Erhaltungstherapie (95 % CI 30-46 %) gegenüber 60 % ohne Erhaltungstherapie (95 % CI 51-67 %; p=0,001) [338]. Weitere Studien zur Erhaltungstherapie nach ASZT existieren bislang nicht.

11.6. Allogene Transplantation

11.6.1. Grundlegendes zur allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom

Die Wirksamkeit der allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom basiert auf einem wirksamen Graft-versus-Lymphom-Effekt, der durch die Anti-Host-Aktivitäten der Spender-T-Zellen (Graft-versus-Lymphom-Effekt, GvL) vermittelt wird. Die Wirksamkeit des GvL-Prinzips zeigt sich durch:

- Verringerung der Rezidivrate über die Zeit bzw. Ausbleiben später Rezidive nach alloSZT, auch bei Verwendung Intensitäts-reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC). In nahezu allen retrospektiven Serien zur RIC alloSZT beim folliculären Lymphom mit längerer Nachbeobachtungszeit liegt das 5-Jahres-Rezidivrisiko unter 20 % [342-344] mit dem Hauptanteil an Rezidivereignissen innerhalb des ersten Jahres nach alloSZT und nur sehr wenigen jenseits der 3-Jahreslandmarke [342, 344-348]. In repräsentativen prospektiven Studien mit kürzerer Nachbeobachtung wird das 3-Jahresrezidivrisiko ebenfalls konstant unter 20 % angegeben [349-352]. Eine große Registeranalyse zur Wirksamkeit der alloSZT bei FL-Rezidiv nach autologer SZT konnte zeigen, dass die Remissionsdauern nach alloSZT die nach der vorausgegangenen autoSZT im Mittel um ein Vielfaches übersteigen [345]. Das folliculäre Lymphom dürfte damit die Lymphomentität mit der höchsten GvL-Sensitivität sein [343].
- Die chronische Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) als Ausdruck einer effektiven Anti-Rezipienten-Immunantwort ist mit einem verminderten Rezidivrisiko assoziiert [342, 343, 347, 353]. Demgegenüber sind die Rezidivraten bei Verwendung T-Zell-depletierter (immunologisch inerter) Transplantate erhöht [353, 354].
- Die Gabe von Donorlymphozyten (DLI) nach alloSZT ist beim folliculären Lymphom hoch wirksam [354, 355].

Das geringe Rezidivrisiko, das nur sehr seltene Vorkommen von Spätrezidiven und die fehlende Nachweisbarkeit von minimaler Resterkrankung nach alloSZT von Patienten mit folliculärem Lymphom sprechen dafür, dass es bei einem größeren Teil dieser Patienten tatsächlich zu einer kompletten Eradikation des folliculären Lymphoms gekommen sein könnte und somit kurative Effekte erzielt wurden.

Im Vergleich zu älteren Studien zur myeloablativen alloSZT hat sich die Verträglichkeit der alloSZT im Allgemeinen und beim folliculären Lymphom im Besonderen durch Verwendung von Konditionierungsstrategien mit RIC alloSZT deutlich verbessert. Auch bei Verwendung von modernen Transplantationsstrategien unter Verwendung von RIC ist jedoch von einer nicht rezidivbedingten kumulativen Mortalität (non-relapse mortality, NRM) zwischen 15 % und 35 % nach 2 Jahren nach Transplantation auszugehen [343-345, 347, 351, 353, 354]. Haupttodesursache ist die akute bzw. chronische GvHD.

Darüber hinaus führt die chronische GvHD im Kontext anderer Faktoren bei etwa einem Viertel der überlebenden transplantierten Patienten zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität [356].

11.6.2. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

11.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine allogene Stammzelltransplantation sollte insbesondere bei jüngeren Patienten im guten Allgemeinzustand bei Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und / oder Chemotherapie-refraktärem Krankheitsverlauf eines folliculären Lymphoms in Betracht gezogen werden.
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊕⊖⊖ low	Robinson 2013 [342], Robinson 2016 [345], Laport 2016 [350] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Generell ist die alloSZT immer dann eine Therapieoption, wenn sie potenziell mit einer besseren Prognose assoziiert ist als alternative Behandlungsmaßnahmen, d.h. wenn die Reduktion des krankheitsspezifischen Risikos durch die Transplantation das mit ihr verbundene behandlungsbedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zumindest aufwiegt [357]. Dies bedeutet, dass die Indikationsstellung zur alloSZT außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch transplantationsspezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten sowie die Spenderkompatibilität determiniert wird.

Krankheitsspezifische Kriterien

Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos beim folliculären Lymphom

In Abwesenheit validierter und standardisierter biologischer prognostischer Marker ist beim folliculären Lymphom die wesentliche prognostische Determinante das klinische Ansprechen bzw. die Remissionsdauer unter einer Standard-Erstlinientherapie (Chemoimmuntherapie mit anti-CD20-Antikörper-Erhaltung). Liegt diese unter 24 Monaten oder liegt eine primäre Refraktärität vor, ist von einer ungünstigen Prognose auszugehen (progression of disease within 24 months; POD24) [228, 348, 358]. Dies impliziert, dass der alloSZT kein Stellenwert in der Erstlinientherapie des folliculären Lymphoms zukommt. In der Zweitlinientherapie wird bei chemosensitiven Hochrisikopatienten (POD24) zunächst der autoSZT der Vorzug zu geben sein. Somit bliebe die alloSZT einerseits Patienten vorbehalten, die sich in der Rezidivsituation als Chemoimmuntherapie-refraktär erweisen und somit von einer autoSZT nicht längerfristig profitieren dürften [339, 348, 359], oder POD24-Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist [348]. Andererseits stellt die alloSZT eine Option dar für Patienten, bei denen es zum Rezidiv nach einer autoSZT gekommen ist, insbesondere, wenn die Remissionsdauer nach autoSZT nur kurz war (<12 Monate) [332, 336, 359]. Schließlich ist die alloSZT zu erwägen bei solchen Patienten, bei denen es mit oder ohne vorausgegangene autoSZT nach multiplen Therapielinien zu einer zunehmenden Erschöpfung der hämatopoetischen Reserve gekommen ist, sodass chemotherapeutische Verfahren nicht mehr anwendbar sind oder der Übergang in ein therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom droht.

Patientenspezifische Kriterien

Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

Remissionsstatus bei Transplantation, Alter und Allgemeinzustand beeinflussen die Transplantations-assoziierte Mortalität der alloSZT beim folliculären Lymphom signifikant [344, 345, 347, 351]. Allerdings werden auch beim refraktären folliculären Lymphom 5-

Jahres-Überlebensraten von 40 % oder mehr beobachtet [344, 347], sodass eine refraktäre Erkrankungssituation keine strikte Kontraindikation gegen eine alloSZT darstellt [359]. Ebenfalls bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen sind Begleiterkrankungen des Patienten [360] sowie die Spenderkompatibilität [361, 362], auch wenn hierfür keine folliculäre Lymphom-spezifischen Daten aus jüngerer Zeit vorliegen.

11.6.3. Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

11.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemosensitivem folliculärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung angewendet werden.
	Starker Konsens

11.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemorefraktärem folliculärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung unter Einbeziehung einer Ganzkörperbestrahlung angewendet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Konditionierungsintensität (myeloablativ vs reduzierte Intensität)

Obwohl das folliculäre Lymphom eine hochdosissensitive Erkrankung ist, ist die Verwendung myeloablativer Konditionierungsregimes (MAC) aufgrund von Patientenalter, Komorbidität und ggf. einer vorausgegangenen autoSZT oft problematisch. Auf der anderen Seite ist beim folliculären Lymphom ein wirksamer GvL-Effekt zu erwarten, der die Bedeutung der Konditionierungsintensität relativieren sollte. Durch die bisher größte internationale Registerstudie konnte diese Hypothese unlängst bestätigt werden, indem gezeigt wurde, dass RIC im Vergleich zu MAC mit signifikant geringerer NRM assoziiert war, welche sich in einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil übersetzte [344]. Im Gegensatz zu einer älteren Studie [346] wurde kein signifikanter Nachteil von RIC hinsichtlich der Rezidivinzidenz gesehen [344]. Dementsprechend sind alle jüngeren prospektiven Studien zur alloSZT beim folliculären Lymphom mit reduzierter Konditionierung durchgeführt worden [349-351, 363], sodass RIC zumindest bei sensitiver Erkrankung als Standard angesehen werden kann [348].

Konditionierungsregime

Studien zum Vergleich verschiedener RIC-Strategien beim folliculären Lymphom existieren bisher kaum. Als in Phase-II-Studien und Kohortenanalysen geeignet haben sich Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung (TBI) erwiesen und sollten daher bevorzugt werden. In einer retrospektiven Registeranalyse zum Vergleich von Fludarabin + Busulfan versus Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich sämtlicher untersuchter patientenrelevanter Endpunkte gezeigt werden [349]. Präliminäre Daten deuten auf eine mögliche Überlegenheit TBI-basierter Konditionierung hin, weshalb Autoren die Verwendung von TBI-Regimes zumindest bei refraktärer Krankheitssituation vorschlagen [347].

Spenderauswahl

11.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Spender sollten HLA-identen Familienspender bevorzugt werden und, im Falle von deren Nichtverfügbarkeit, HLA-identen (10/10) unverwandte Spender.
	Starker Konsens

Hintergrund

Während sich in älteren Analysen signifikante Nachteile hinsichtlich NRM und Gesamtüberleben zuungunsten gematchter unverwandter Spender im Vergleich zu HLA-identen Familienspender ergaben [364], ließ sich dieser negative Effekt in aktuellen Analysen nicht mehr nachweisen [344, 345]. Der wesentliche Grund hierfür dürfte in der Optimierung der HLA-Typisierungsmethodik und somit der Spenderauswahl liegen. Dennoch stellen HLA-identen Familienspender auch beim follikulären Lymphom weiterhin die erste Präferenz dar [365], gefolgt von HLA-identen (10/10) unverwandten Spendern [362]. Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch bei Patienten mit malignem Lymphom haploidente Spender bei Verwendung einer selektiven in-vivo T-Zell-Depletion mit Post-Transplantations-Cyclophosphamid der HLA-identen Familien- bzw. Fremdspendertransplantation vergleichbare Ergebnisse liefern [366-368]. Dennoch erscheint die bisher verfügbare Evidenz nicht ausreichend, um die Haplo-Transplantation als äquivalente Alternative zur HLA-identen Fremdspendertransplantation anzusehen. Demgegenüber ist eine Gewichtung von Haplo-Transplantation und HLA-kompatibler (9/10) Fremdspendertransplantation anhand der aktuellen Datenlage nicht möglich, sodass bei Nichtverfügbarkeit beim follikulären Lymphom beide Optionen in Frage kommen, sofern das Erkrankungsrisiko dies rechtfertigt.

Referenzen

- [187] Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58.
- [217] Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016;34:495-500.
- [222] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;76:216-225.
- [228] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522.
- [253] König L, Hörner-Rieber J, Bernhardt D, Hommertgen A, Rieken S, Debus J, et al. Response rates and recurrence patterns after low-dose radiotherapy with 4 Gy in patients with low-grade lymphomas. *Strahlenther Onkol* 2018;194:454-461.
- [271] Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2575-2582.
- [281] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.
- [287] van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.
- [288] Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (B021000). *Blood* 2013;122:1137-1143.
- [289] Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma

- (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.
- [290] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179.
- [291] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389.
- [292] Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y, Ueno H, Hagihara M, Watanabe K, et al. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *Int J Hematol* 2015;101:554-562.
- [293] Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1640-1646.
- [294] Morschhauser F, Mounier N, Sebban C, Brice P, Solal-Celigny P, Tilly H, et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumorburden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Cancer* 2010;116:4299-4308.
- [295] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071.
- [296] Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of retreatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-3143.
- [297] Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Dolores Caballero M, Gadeberg O, et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 2015;33:3467-3474.
- [298] Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, et al. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci* 2011;102:1698-1705.
- [299] Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.
- [300] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [301] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [302] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [303] Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, Ardeshtna KM, Kassam S, Sadullah S, et al. Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2018;181:555-559.
- [304] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [305] Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.
- [306] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.

- [307] Leonard JP, Trněný M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.
- [308] Andorsky DJ, Yacoub A, Melear JM, Coleman M, Kolibaba KS, Brooks HD, et al. Phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with double-refractory or early relapsed follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 2017;35:15_suppl:7502.
- [309] Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, Ansell SM, Kuruwilla JG, Reeder CB, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 2018;131:182-190.
- [310] Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, Trotman J, Hess G, Hou JZ, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J Clin Oncol* 2018;36:2405-2412.
- [311] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase IIb study. *J Clin Oncol* 2016;34:2698-2704.
- [312] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:2169-2178.
- [313] Zinzani P, Wagner-Johnston N, Miller C, Ardeschna K, Tertreault S, Assouline S, et al. DYNAMO: a phase 2 study demonstrating the clinical activity of duvelisib in patients with double-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology* 2017;35:69-70.
- [314] Fowler N, Nastoupil L, de Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen RW, et al. Ibrutinib combined with rituximab in treatment-naive patients with follicular lymphoma: arm 1 + arm 2 results from a multicenter, open-label phase 2 study. *Blood* 2016;128:1804.
- [315] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:826-833.
- [316] Swinnen LJ, Flowers CR, Wang D, Reid E, Fowler N, Cordero J, et al. Venetoclax (VEN), bendamustine (B) and rituximab (R) in patients (PTS) with relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): final results of a phase I study. *Hematological Oncology* 2017;35:90.
- [317] Zinzani PL, Topp MS, Yuen SLS, Rusconi C, Fleury I, Pro B, et al. Phase 2 study of venetoclax plus rituximab or randomized ven plus bendamustine + rituximab (BR) versus BR in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: interim data. *Blood* 2016;128:617.
- [318] Nastoupil LJ, Westin J, Fowler NH, Fanale M, Samaniego F, Oki Y, et al. High response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: interim results of an open-label, phase II study. *Hematological Oncology* 2017;35:120-121.
- [319] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
- [320] van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.
- [321] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.
- [322] Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15:262-268.
- [323] Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31.
- [324] Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Aleman BMP, Dewit LGH, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-2480.
- [325] Schmidberger J, Hey-Koch S. Strahlentherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen. *Der Onkologe* 2015;21:913-924.
- [326] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927.
- [327] Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.

- [328] le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135.
- [329] Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671.
- [330] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [331] Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández MT, et al. Progression-free survival at 2 years post-autologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med* 2017;6:2766-2774.
- [332] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-1021.
- [333] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [334] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1624-1630.
- [335] Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559.
- [336] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:722-728.
- [337] Metzner B, Pott C, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:1609-1615.
- [338] Pettengell R, Uddin R, Boumendil A, Robinson SP, Smith G, Hawkins T, et al. Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT Lymphoma Working Party LYM1 trial. *Hematological Oncology* 2017;35:32-33.
- [339] Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007;21:2324-2331.
- [340] El-Najjar I, Boumendil A, Luan JJ, Bouabdallah R, Thomson K, Mohty M, et al. The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem-cell transplantation in the modern era: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Ann Oncol* 2014;25:2224-2229.
- [341] Bento L, Boumendil A, Finel H, Le Gouill S, Amorim S, Monjanel H, et al. Radioimmunotherapy-augmented BEAM chemotherapy vs BEAM alone as the high-dose regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed follicular lymphoma (FL): a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party Bone Marrow Transplant 2017;52:1120-1125.
- [342] Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT Bone Marrow Transplant 2013;48:1409-1414.
- [343] Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J, et al. The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1746-1753.
- [344] Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124:1733-1742.
- [345] Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Ann Oncol* 2016;27:1088-1094.
- [346] Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:236-245.

- [347] Heinzelmann F, Bethge W, Beelen DW, Engelhard M, Kröger N, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:654-662.
- [348] Hamadani M, Horowitz MM. Allogeneic transplantation for follicular lymphoma: does one size fit all? *J Oncol Pract* 2017;13:798-806.
- [349] Epperla N, Ahn KW, Armand P, Jaglowski S, Ahmed S, Kenkre VP, et al. Fludarabine and busulfan versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as reduced-intensity conditioning for allogeneic transplantation in follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:78-85.
- [350] Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and high-dose rituximab for allogeneic hematopoietic cell transplantation for follicular lymphoma: a phase two multicenter trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1440-1448.
- [351] Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007;21:2316-2323.
- [352] Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:211-217.
- [353] Delgado J, Canals C, Attal M, Thomson K, Campos A, Martino R, et al. The role of in vivo T-cell depletion on reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with follicular lymphoma. *Leukemia* 2011;25:551-555.
- [354] Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:3695-3700.
- [355] Mandigers CM, Raemaekers JMM, Schattenberg AVMB, Roovers EA, Bogman MJT, van der Maazen RWM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with T-cell-depleted marrow grafts for patients with poor-risk relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Haematol* 1998;100:198-206.
- [356] Pidala J, Anasetti C, Jim J. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;114:7-19.
- [357] Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:579-590.
- [358] Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:358-364.
- [359] Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1037-1056.
- [361] McClune BL, Ahn KW, Wang HL, Antin JH, Artz AS, Cahn JY, et al. Allotransplantation for patients age ≥ 40 years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:960-968.
- [362] Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P, Beelen D, et al. Deutscher Konsensus 2013 zur immunogenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. Available from: <http://www.dag-kbt.de>.
- [363] Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1051-1057.
- [364] Burchert A, Müller MC, Kostrewa P, Erben P, Bostel T, Liebler S, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1429-1435.
- [365] Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, Confer DL, Devine SM, Horowitz MM, et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:4-7.
- [366] Kanate AS, Mussetti A, Kharfane-Dabajia MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016;127:938-947.
- [367] Dietrich S, Finel H, Martinez C, Tischer J, Blaise D, Chevallier P, et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation

for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 2016;30:2086-2089.

[368] Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3141-3149.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023 [3].

B-Cell Lymphomas. Version 1.2024.

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 der Darstellung von Behandlungsmethoden differenziert nach Therapielinie (Zweit-, Dritt- und weitere Folgelinie) und der Aktualität 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:

- PubMed, Recherchedatum: k.A.

LoE/GoR

Tabelle 1: 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.

Sonstige methodische Hinweise

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated

¹ Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wurde überarbeitet (last updated: October 10th, 2023).

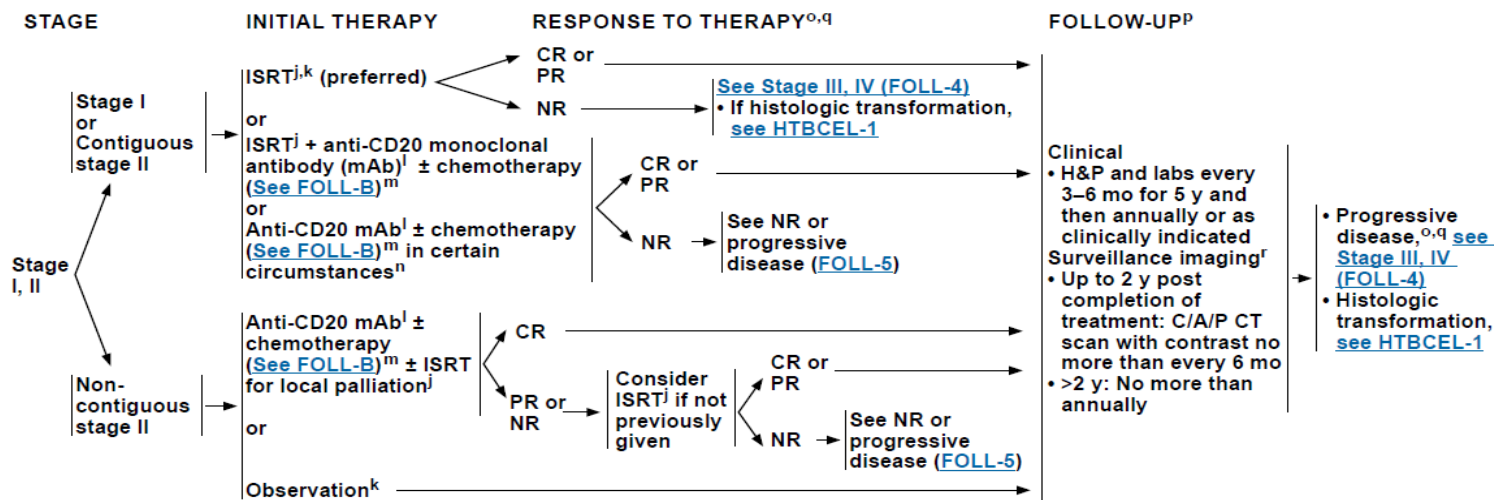
Empfehlungen



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 6.2023 Follicular Lymphoma (grade 1–2)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



^j See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^k Observation may be appropriate in circumstances where potential toxicity of ISRT or systemic therapy outweighs potential clinical benefit in consultation with a radiation oncologist.

^l Anti-CD20 mAbs include rituximab or obinutuzumab. Obinutuzumab is not indicated as single-agent therapy.

^m Initiation of systemic therapy can improve failure-free survival (FFS), but has not been shown to improve overall survival. These are options for therapy.

ⁿ Eg, for patients with bulky intra-abdominal or mesenteric stage I disease.

^o See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C). PET-CT scan should be interpreted via the PET Five-Point Scale (5-PS).

^p Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see Discussion for consensus imaging recommendations.

^q Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed biopsy at the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See Management of Transformation (HTBCEL-1).

^r Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET-CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET-CT scans for surveillance.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

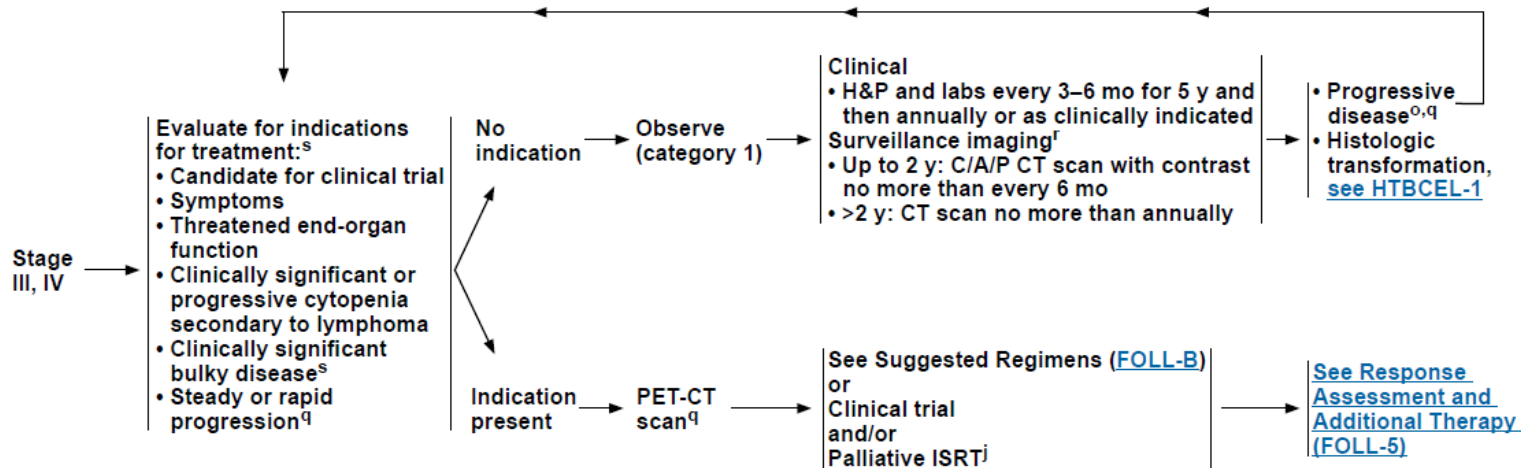
Version 6.2023, 10/10/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-3



STAGE

MANAGEMENT AND FOLLOW-UP^P



^j See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^o See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C). PET-CT scan should be interpreted via the PET 5-PS.

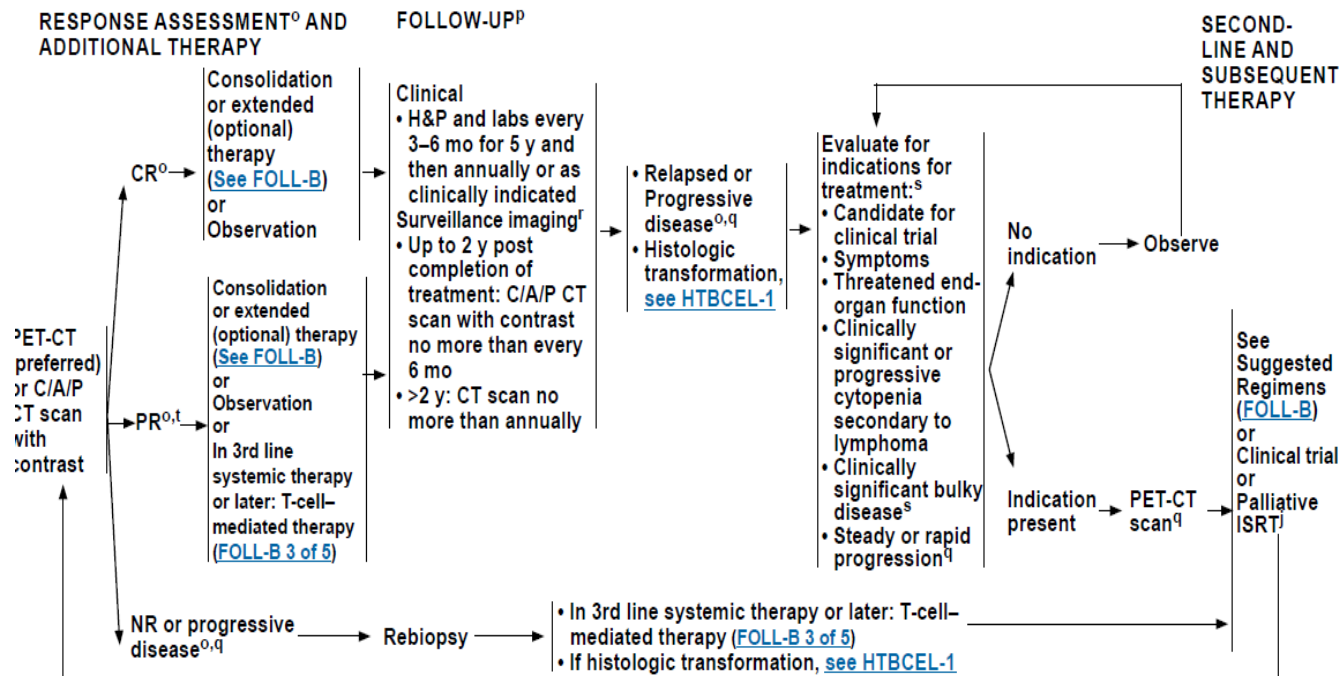
^p Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see Discussion for consensus imaging recommendations.

^q Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed at the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See Management of Transformation (HTBCEL-1).

^r Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET-CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET-CT scans for surveillance.

^s See GELF criteria (FOLL-A).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^j See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

^o See [Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#). PET-CT scan should be interpreted via the PET 5-PS.

^p Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see [Discussion](#) for consensus imaging recommendations.

^q Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed at the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See [Management of Transformation \(FOLL-6\)](#).

^r Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET-CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET-CT scans for surveillance.

^s See [GELF criteria \(FOLL-A\)](#).

^t A PET-positive PR is associated with a shortened progression-free survival (PFS) ([See Discussion](#)); however, additional treatment at this juncture has not been shown to change outcome.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^c

SECOND-LINE THERAPY^h

Preferred regimens (in alphabetical order)

- Bendamustine^{ij} + obinutuzumab^k or rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine)
- CHOP + obinutuzumab^k or rituximab
- CVP + obinutuzumab^k or rituximab
- Lenalidomide + rituximab

Other recommended regimens (in alphabetical order)

- Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 mAb therapy)
- Lenalidomide + obinutuzumab
- Obinutuzumab
- Rituximab
- [See Second-line Therapy for DLBCL \(BCEL-C 2 of 6\)](#) without regard to transplantability^l

SECOND-LINE THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM

(if none of the therapies is expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

Preferred regimen

- Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses)

Other recommended regimens

- Chlorambucil ± rituximab
- Cyclophosphamide ± rituximab
- Tazemetostat (irrespective of *EZH2* mutation status)

SECOND-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING (optional)

Preferred regimens

- Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 weeks for 2 years (category 1)
- Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)

Other recommended regimens

- High-dose therapy with autologous stem cell rescue (HDT/ASCR)
- Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in selected cases^m

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

[See Third-Line and Subsequent Therapy \(FOLL-B 3 of 5\)](#)
[See Footnotes on FOLL-B 3 of 5](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

FOLL-B
2 OF 5

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^c

THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY	
Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens (FOLL-B 2 of 5) that were not previously used.	
Small Molecule Inhibitors	T-Cell–Mediated Therapy
<ul style="list-style-type: none"> • PI3K inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ‣ Copanlisibⁿ • EZH2 inhibitor <ul style="list-style-type: none"> ‣ Tazemetostat (irrespective of EZH2 mutation status) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy^o (in alphabetical order) <ul style="list-style-type: none"> ‣ Axicabtagene ciloleucel ‣ Tisagenlecleucel • Bispecific T-cell engager therapy <ul style="list-style-type: none"> ‣ Mosunetuzumab-axgb^p

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

^a See references for regimens on [FOLL-B 4 of 5](#) and [FOLL-B 5 of 5](#).

^c 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.

^h Generally, a first-line regimen is not repeated.

ⁱ Prophylaxis for PJP and VZV should be administered; [see NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).

^j 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.

^k The clinical trial evaluating this regimen included obinutuzumab maintenance. The use without maintenance was an extrapolation of the data. Obinutuzumab is preferred in patients with rituximab refractory disease, which includes disease progressing on or within 6 months of prior rituximab therapy

^l Brentuximab vedotin and ibrutinib are not options for second-line therapy for FL.

^m Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.

ⁿ [See Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).

^o [See Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).

^p [See Mosunetuzumab-axgb prescribing information](#) for the management of cytokine release syndrome (CRS) and other toxicities.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



SUGGESTED TREATMENT REGIMENS
REFERENCES

Second-line and Subsequent Therapy

Bendamustine + obinutuzumab

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

Lenalidomide ± rituximab

Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.

Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.

Lenalidomide + obinutuzumab

Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e429-e437.

Rituximab

McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.

Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.

Tazemetostat

Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1433-1442.

Second-line Consolidation or Extended Dosing

Rituximab maintenance

van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.

Obinutuzumab maintenance for rituximab refractory disease

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

Third-line and Subsequent Therapy

Copanlisib

Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *Am J Hematol* 2020;95:362-371.

T-Cell-Mediated Therapy

CAR T-Cell Therapy

Axicabtagene ciloleucel

Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:91-103.

Neelapu SS, Chavez J, Sehgal AR, et al. 3-year follow-up analysis of ZUMA-5: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood* 2022;140:10380-10383.

Tisagenlecleucel

Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28:325-332.

Bispecific T-cell engager therapy

Mosunetuzumab

Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received ≥2 Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study [abstract]. *Blood* 2022;140:1467-1470.

Budde L et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;8:1055-1065.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Relapsed or Progressive Disease

Frequently, patients with disease relapse or progression of disease (POD) after first-line therapy will benefit from a second period of observation. Considerations and indications for treatment of relapsed/refractory or progressive disease include: symptoms attributable to FL (not limited to B symptoms); threatened end-organ function; clinically significant or progressive cytopenia secondary to lymphoma; clinically significant bulky disease (any nodal or extranodal tumor mass with a diameter of ≥ 7 cm as defined in the GELF criteria); and steady or rapid progression. Progressive disease should be histologically documented to exclude transformation, especially in the presence of raising LDH levels, disproportional growth in one area, development of extranodal disease, or development of new constitutional symptoms. Areas of high SUV, especially in values in excess of 13, should raise suspicion for the presence of transformation.⁴⁶ However, a positive PET-CT scan does not replace a biopsy; rather, the results of the PET-CT scan should be used to direct the optimal site of biopsy for histologic confirmation to enhance the diagnostic yield from the biopsy.

POD ≤ 24 months of diagnosis and inability to achieve EFS at 12 months (EFS12) after initial treatment with chemoimmunotherapy have been identified as prognostic indicators of poor survival.¹⁰¹⁻¹⁰³ In the National LymphoCare Study, the 5-year OS rate was 50% for patients with POD ≤ 2 years after first-line therapy with RCHOP compared with 90% for those with POD > 2 years.¹⁰¹ In a population-based analysis of relative survival of patients with FL compared to age-and-sex-matched controls (from U.S. and French datasets), the group of patients achieving EFS12 following initial management had similar OS outcomes compared to age-and-sex-matched general populations, whereas patients who failed to achieve EFS12 had lower subsequent OS.¹⁰²

Systemic therapy options for patients with FL at first relapse with high tumor burden or symptomatic disease include alternate non-cross-resistant anti-CD20 mAb-based chemoimmunotherapy or a combination of lenalidomide and rituximab. Duration of response to first-line therapy is an important factor in the selection of second-line therapy. Rituximab monotherapy may be appropriate for patients with late relapse as well, particularly if disease burden is low. Patients with POD ≤ 2 years after first-line therapy should be considered for treatment with lenalidomide-based regimens, novel approaches including clinical trials, or referral for the consideration of HDT/ASCR.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Referenzen

46. Noy A, Schoder H, Gonen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 2009;20:508-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139176>.
101. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124482>.
102. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquieres H, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol* 2016;91:1096-1101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465588>.
103. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood* 2022;139:1684-1693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34614146>.
104. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29242111>.
105. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605716>.
106. Smith SM, Godfrey J, Ahn KW, et al. Autologous transplantation versus allogeneic transplantation in patients with follicular lymphoma experiencing early treatment failure. *Cancer* 2018;124:2541-2551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29645093>.

Second-line Therapy: Preferred Regimens

Chemoimmunotherapy with Anti-CD20 Monoclonal Antibody

The BR regimen has also demonstrated efficacy with acceptable toxicity in patients with relapsed or refractory indolent lymphomas.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ In a randomized phase III study of 230 patients with relapsed or refractory indolent lymphoma or MCL (114 patients assigned to BR and 105 patients assigned to

fludarabine plus rituximab [FR]), BR was more effective than FR in terms of PFS.¹⁰⁹ At a median follow-up of 96 months, the median PFS was 34 months and 12 months, respectively, for BR and FR.

Obinutuzumab-based chemoimmunotherapy has also been evaluated in patients with relapsed or refractory FL.¹¹⁰⁻¹¹²

The safety and efficacy of CHOP plus obinutuzumab in patients with relapsed or refractory FL was demonstrated in a randomized study (56 patients were randomized to obinutuzumab in combination with CHOP or FC [fludarabine and cyclophosphamide]).¹¹⁰ The ORRs were 96% and 93%, respectively, for CHOP plus obinutuzumab and FC plus obinutuzumab. The corresponding CR rates were 39% and 50%, respectively. In the CHOP plus obinutuzumab group, 25% of patients with rituximab-refractory disease achieved CR and in the FC plus obinutuzumab, 30% achieved CR. All of the patients with rituximab-refractory disease achieved at least PR. FC plus obinutuzumab was associated with more adverse events than CHOP plus obinutuzumab.

The phase III randomized trial (GADOLIN) compared bendamustine + obinutuzumab versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent lymphoma (413 patients; 335 patients had FL; 164 patients were randomized to bendamustine + obinutuzumab; 171 patients were randomized to bendamustine monotherapy).^{111,112} Patients without POD in the bendamustine + obinutuzumab group received obinutuzumab maintenance. After a median follow-up of 32 months, the median PFS was significantly longer with bendamustine + obinutuzumab than with bendamustine monotherapy (26 months vs. 14 months; $P < .001$) in patients with FL.¹¹² The median OS was not reached in the bendamustine + obinutuzumab group compared to 54 months for the bendamustine group. The most frequent grade ≥ 3 adverse events were neutropenia (33% for bendamustine plus obinutuzumab vs. 26% for bendamustine monotherapy), thrombocytopenia (11% vs. 16%), anemia (8% vs. 10%), and infusion-related reactions (11% vs. 6%).

Given the concerns for increased incidences of opportunistic infections and secondary malignancies after first-line therapy with BR,^{83,84} BR is not recommended as an option for second-line therapy if it was previously used as first-line therapy.

Lenalidomide + Rituximab

In the randomized CALGB 50401 phase II study of 91 patients with relapsed FL, lenalidomide + rituximab resulted in significantly higher ORR compared to lenalidomide monotherapy (76% vs. 53%; $P = .029$).¹¹³ With a median follow-up of 2.5 years, the median time to progression was 2 years and 1 year, respectively, for lenalidomide + rituximab and lenalidomide monotherapy. The incidences of grade ≥ 3 adverse events were similar in both treatment arms (53% for lenalidomide plus rituximab vs. 58% for lenalidomide monotherapy). However, discontinuation rate due to adverse events was higher with lenalidomide alone (22%). The most common grade 3 or 4 toxicities included neutropenia (20% vs. 16%), fatigue (13% vs. 9%), and thrombosis (4% vs. 16%).

In the multicenter, double-blind, randomized phase III study (AUGMENT; $n = 358$; 295 patients had FL), lenalidomide + rituximab was superior to rituximab monotherapy in terms of PFS in all histologic subtypes of previously treated indolent lymphomas except MZL.¹¹⁴ At median follow-up of 28 months, the median PFS was 39 months for lenalidomide + rituximab compared to 14 months for rituximab monotherapy ($P < .0001$) in the subgroup of patients with previously treated FL. The ORRs were 80% (35% CR) and 55% (20% CR), respectively ($P < .0001$). The estimated 2-year OS rates were 95% and 86%, respectively, for lenalidomide + rituximab and rituximab monotherapy. Infections (63% vs. 49%), cutaneous reactions (32% vs. 12%), constipation (26% vs. 14%), thrombocytopenia (15% vs. 4%), and tumor flare reaction (11% vs. 1%) were more common with lenalidomide + rituximab, with neutropenia (50% vs. 13%) and leukopenia (7% vs. 2%) being the most common grade 3 or 4 toxicities.

Referenzen

107. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908650>.

108. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4473-4479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626004>.

109. Rummel M, Kaiser U, Balsemer C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:57-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655425>.

110. Radford J, Davies A, Cartron G, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood* 2013;122:1137-1143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843495>.

111. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27345636>.

112. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol* 2018;36:2259-2266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584548>.

113. Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304886>.

114. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30897038>.

Second-line Therapy: Other Recommended Regimens

Lenalidomide ± Obinutuzumab

The efficacy of lenalidomide + obinutuzumab in patients with relapsed/refractory FL was established in the phase II GALEN study (n = 89), including those with early relapse.¹¹⁵ The ORR was 87% (38% CR) among the 86 patients evaluable for efficacy. At the median follow-up of 3 years, the 2-year PFS and OS rates were 65% and 87%, respectively. Asthenia (61%), neutropenia (43%; grade ≥3, 5%), bronchitis (41%), diarrhea (40%), and muscle spasms (39%) were the most common adverse events.

In a phase II trial of patients with relapsed/refractory indolent NHL (n = 43), lenalidomide monotherapy induced an ORR of 23% (7% CR).¹¹⁶ The ORR was 27% among the subgroup of 22 patients with FL. The median duration of response was longer than 16 months and has not been reached. Median PFS for all patients was 4 months. Lenalidomide monotherapy is recommended for patients who are not candidates for anti-CD20 mAb therapy.

Rituximab or Obinutuzumab

Monotherapy with rituximab and obinutuzumab also has demonstrated activity in patients with relapsed or refractory disease and are included as options for second-line therapy (other recommended regimens).¹¹⁷⁻¹¹⁹

In a multiinstitutional study of 166 patients with relapsed/refractory FL, rituximab monotherapy resulted in a response rate of 48%.¹¹⁷ The median follow-up of 12 months and the estimated median time to progression was 13 months in patients with responding disease. Grade ≥3 infusion-related reactions were reported in 12% of patients.

The phase II randomized GAUSS study evaluated the efficacy of obinutuzumab and rituximab in patients with relapsed indolent lymphomas with previous response to a rituximab-containing regimen (n = 175; FL, n = 149).¹¹⁹ ORR was higher with obinutuzumab compared to rituximab in patients with FL (45% vs. 33%; P = .08). However, this did not translate into improvement in PFS. At a median follow-up period 32 months, the 2-year PFS rates were 46% (median PFS was 18 months) and 50% (median PFS was 25 months) for obinutuzumab and rituximab, respectively.

Obinutuzumab was also associated with a higher rate of infusion-related reactions (74% vs. 51%) than rituximab.

Second-Line Consolidation or Extended Dosing

Two large, randomized trials have demonstrated a PFS advantage with rituximab maintenance over observation following second-line therapy.^{120,121}

In a prospective phase III randomized study by the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG), rituximab maintenance after second-line treatment with RFCM significantly prolonged duration of response in the subgroup of patients with recurring or refractory FL (n = 81); median PFS with rituximab maintenance was not reached compared with 26 months in the observation arm (P = .035).¹²⁰

In a phase III randomized Intergroup trial (EORTC 20981) in patients with relapsed or resistant FL (n = 334) responding to CHOP or RCHOP induction therapy, rituximab maintenance significantly improved median PFS (4 years vs. 1 year; P < .001) compared with observation alone.¹²¹ This PFS benefit was observed regardless of the induction therapy employed (CHOP or RCHOP). With a median follow-up of 6 years, the 5-year OS rate was not significantly different between study arms (74% vs. 64%, respectively).¹²¹ In the GADOLIN study (discussed above), obinutuzumab maintenance following second-line therapy with bendamustine plus obinutuzumab improved PFS in patients with rituximab-refractory FL.^{111,112}

In a randomized study that evaluated the benefit of rituximab maintenance versus rituximab retreatment at progression in patients with indolent lymphomas previously treated with chemotherapy (n = 114),

rituximab maintenance significantly improved PFS compared with rituximab retreatment (31 months vs. 7 months; $P = .007$).¹²² However, the duration of benefit was similar in both treatment groups (31 months vs. 27 months). Therefore, either approach (maintenance or rituximab retreatment at progression) could be beneficial for this patient population.

Patients achieving CR or PR to second-line or subsequent therapy can either be observed or treated with optional consolidation or extended therapy.

- Rituximab maintenance (one dose every 12 weeks up to 2 years) is included with a category 1 recommendation.^{120,121,123} However, the panel recognizes that the efficacy of rituximab maintenance in the second-line setting would likely be impacted by a patient's response to first-line maintenance with rituximab. The clinical benefit of rituximab maintenance in the second-line setting is likely very minimal in patients with POD during or within 6 months of first-line maintenance with rituximab.
- Obinutuzumab maintenance (1 g every 8 weeks for a total of 12 doses) is preferred for patients with rituximab refractory disease, which includes POD on or within 6 months of prior rituximab therapy.^{111,112} HDT/ASCR is an appropriate consolidative therapy for patients with second or third remission.
- HDT/ASCR as consolidation therapy has been shown to prolong OS and PFS in patients with relapsed or refractory disease.¹²⁴⁻¹²⁹
- Allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) results in lower relapse rates than HDT/ASCR, but it is associated with high transplant-related mortality (TRM) rate.^{128,130,131} Allogeneic HCT may also be considered for highly selected patients.

Clinical follow-up with a complete physical exam and laboratory assessment (every 3 to 6 months for the first 5 years, and then annually [or as clinically indicated]) is recommended. Surveillance imaging with CT scans can be performed no more than every 6 months up to the first 2 years following completion of treatment, and then no more than annually (or as clinically indicated) thereafter.

Referenzen

115. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e429-e437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31296423>.

116. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805688>.

117. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy for Relapsed Indolent Lymphoma: Half of Patients Respond to a Four-Dose Treatment Program. *J Clin Oncol* 2023;41:154-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36603541>.

118. Salles GA, Morschhauser F, Solal-Celigny P, et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol* 2013;31:2920-2926. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835715>.

119. Sehn LH, Goy A, Offner FC, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study. *J Clin Oncol* 2015;33:3467-3474. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282650>.

121. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439641>.

122. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma—a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23:1088-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657401>.

123. Rule S, Barreto WG, Briones J, et al. Efficacy and safety assessment of prolonged maintenance with subcutaneous rituximab in patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results of the phase III MabCute study. *Haematologica* 2022;107:500-509. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34134469>.

124. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14517188>.

125. Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515573>.

126. Sebban C, Brice P, Delarue R, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559872>.
127. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21486862>.
128. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921646>.
129. Metzner B, Pott C, Muller TH, et al. Long-term outcome in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2021;107:543-552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34288114>.
130. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:667-678. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692607>.
131. van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-3529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12893748>.

Third-line Therapy

Axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel are the two anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapies that are FDA-approved for relapsed/refractory FL after ≥ 2 prior systemic therapy regimens.^{132,133}

Tazemetostat (EZH2 inhibitor) is FDA-approved for relapsed/refractory FL after ≥ 2 prior systemic therapies.¹³⁴ Copanlisib is the only PI3K inhibitor that is FDA-approved for the treatment of relapsed or refractory indolent lymphomas and has also been shown to be effective for patients with disease relapse ≤ 2 years after first-line therapy.¹³⁵ Copanlisib and tazemetostat are appropriate third-line treatment options for patients whom are not eligible for CAR T-cell therapy.

Other PI3K inhibitors including duvelisib, idelalisib, and umbralisib had previously received accelerated FDA approval for relapsed/refractory FL based on the improved ORR and PFS as shown in preliminary clinical trials.¹³⁶⁻¹³⁹ However, there was later a voluntary withdrawal of this FDA indication for duvelisib, idelalisib, and umbralisib based on the substantial toxicity of PI3K inhibitors having a detrimental impact on OS in recent clinical trials; these are not recommended for the treatment of relapsed/refractory FL.¹⁴⁰

Bispecific T-cell engagers (CD20/CD3) represent a novel immunotherapeutic approach for the treatment of heavily pretreated FL, including disease relapse following CAR T-cell therapy, and mosunetuzumab is approved for relapsed/refractory FL.^{141,142}

Copanlisib

In the CHRONOS-1 trial (142 patients with relapsed/refractory indolent NHL after ≥ 2 prior lines of therapy), copanlisib resulted in an ORR of 59% in the subgroup of 104 patients with FL (14% CR; 44% PR) and the median duration of response was 12 months. The median PFS and OS were 11 months and not reached, respectively.¹⁴³ The 2-year follow-up data also confirmed these results. The ORR was 61% (20% CR; 39% PR) and the median PFS and OS were 13 months and 43 months, respectively.¹³⁵ Among the 98 patients with FL and POD within 24 months, the ORR was 60% (22% CR; 38% PR), which was not significantly different from ORR of 59% for patients with POD after 24 months; however, the CR rate was higher in the POD <24 months group (22%) compared with 18% in the POD >24 months group.¹³⁵ Grade ≥ 3 toxicities included neutropenia (24%), thrombocytopenia (7%), hyperglycemia (41%), hypertension (24%), pneumonia (15%), and diarrhea (5%).

Copanlisib is included as an option for relapsed/refractory FL after ≥ 2 prior therapies in fit patients.

Tazemetostat

In a phase II trial of 99 patients with relapsed/refractory FL (45 patients with EZH2-mutated FL; 54 patients with EZH2 wild-type) after ≥ 2 systemic therapies including PI3K inhibitor or an immunomodulatory drug, tazemetostat resulted in an ORR of 69% (13% CR; 56% PR; 29% stable disease) in the EZH2-mutated cohort (median follow-up was 22 months) and 35% (4% CR; 31% PR; 33% stable disease) in the EZH2 wild-type cohort.¹³⁴ With a median follow-up of 36 months, the median PFS was 14 months and 11 months for EZH2-mutated and EZH2 wild-type cohorts, respectively. The median OS was not reached in either cohort. The ORR was higher for patients with EZH2-mutated FL than those with EZH2 wild-type FL in all subgroups: POD within 24 months of diagnosis (POD ≤ 24 ; 63% vs. 25%); double-refractory disease (no objective

response to rituximab-based regimen and relapse within 6 months or refractory to alkylating agent-based chemotherapy; 78% vs. 27%); and refractory to rituximab (no objective response to rituximab-based regimens or progressive disease within 6 months of completion of rituximab-based therapy; 59% vs. 31%). Notably, this study was not designed to compare the outcomes based on the EZH2 mutation status.

Tazemetostat had a favorable toxicity profile, with thrombocytopenia (3%), neutropenia (3%), and anemia (2%) being the most common grade ≥ 3 adverse events and serious treatment-emergent adverse events (TEAEs) reported in only 4% of patients.

Tazemetostat is included as an option for third-line and subsequent therapy for patients with relapsed/refractory FL irrespective of EZH2 mutation status. Testing for EZH2 mutation status for patients with relapsed/refractory FL after 2 prior therapies is feasible using paraffin-embedded tissue and should be performed by an approved sequencing assay.

CAR T-Cell Therapy

Axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel are the two anti-CD19 CAR T-cell therapies that are FDA-approved for the treatment of relapsed/refractory FL following ≥ 2 lines of systemic therapy based on the results of the ZUMA-5 and ELARA trials (described below). ZUMA-5 was a phase II trial that evaluated the efficacy of axicabtagene ciloleucel in patients with relapsed/refractory indolent lymphoma (FL, $n=127$; MZL, $n = 31$) after ≥ 2 prior lines of systemic therapy. Axicabtagene ciloleucel resulted in an ORR of 92% (74% CR) among the 104 patients with indolent lymphoma evaluable for efficacy (FL, $n =84$; MZL, $n = 20$).¹⁴⁴

The ORR was 94% (80% CR) for patients with FL (median age was 61 years; 38% of patients had ECOG PS 1; 86% of patients had stage III/IV disease). In an updated analysis, with a median follow-up of 41 months, the estimated 36-month OS and lymphoma-specific PFS rates were 75% and 65%, respectively, for all patients with indolent lymphoma and the response rates were similar to that reported earlier.¹³² Among patients with FL, the median PFS was not reached in patients without POD24 and 40 months in patients with POD24. Cytopenias and infections were the most common grade ≥ 3 adverse events reported in 70% and 18% of patients, respectively.¹⁴⁴ Grade ≥ 3 cytokine release syndrome (CRS) and neurologic events were reported in 7% and 19% of patients, respectively. Notably, deaths due to adverse events occurred in 3% patients, one of which was due to treatment-related multisystem organ failure.

The phase II ELARA trial evaluated tisagenlecleucel in patients with relapsed/refractory FL after ≥ 2 lines of systemic therapy including an anti-CD20 mAb and an alkylating agent or disease relapse after HDT/ASCR.^{133,145} At a median follow-up of 29 months, among the 94 evaluable patients, the ORR was 86% (68% CR) and the median PFS was not reached.¹⁴⁵ The estimated 24-month PFS and OS rates were 57% and 88%, respectively. Elevated tumor burden at baseline, POD24, and >4 nodal areas at inclusion were associated with inferior long-term outcomes. After a median follow-up of 17 months, grade ≥ 3 CRS, neurological events, and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) were reported in 49%, 37%, and 4% of patients, respectively (with no safety signals reported with longer follow-up).¹³³ Axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel are included as options for third-line and subsequent therapy for relapsed/refractory FL in fit patients.

Mosunetuzumab

In a single-arm, multi-center, phase II study ($n = 90$), mosunetuzumab (intravenous; fixed duration treatment) resulted in high response rates and durable remissions in patients with relapsed or refractory FL after ≥ 2 lines of therapy including an anti-CD20 mAb and an alkylating agent.¹⁴¹ The ORR assessed by the institutional review committee (IRC) was 80% (60% CR). Patients achieving a CR after 8 cycles completed treatment with no additional cycles, whereas those with a PR or stable disease received a total of 17 cycles. Mosunetuzumab resulted in favorable response rates across all subgroups including those with high-risk disease and EZH2 mutated FL. At the median follow-up of 18 months, IRC-assessed median PFS was 18 months. The estimated EFS and OS rates were 61% and 90%, respectively. The updated follow-up data also confirmed durability of responses and safety profile of mosunetuzumab.¹⁴² In addition, the efficacy of mosunetuzumab was also better compared to the patient's last prior therapy. After a median follow-up of 27 months, the investigator-assessed ORR was 78% (60% CR) compared to 56% (36% CR) for last prior therapy. The median PFS was not reached for mosunetuzumab compared to 13 months for last prior therapy. The estimated 24-month PFS rates were 51% and 24% for mosunetuzumab and last prior therapy, respectively.

CRS (42%), fatigue (37%), headache (30%), and pyrexia (28%) were the most common grade 1–2 events. Grade 3–4 neutropenia was reported in 13% of patients.¹⁴² CRS (grade 1–2) was predominantly confined to cycle 1 of step-up dosing. Among the 42% of patients who developed CRS, grade 3 was reported in 2% of patients and it resolved in all patients.

Corticosteroids or tocilizumab were used for the management of CRS in 15% and 8% of patients, respectively, and combination of both was used in 10% of patients. ICANS were very rare and all were low

grade (grade 1–2 confusion rate was reported in 3% of patients with no incidences of aphasia, seizures, encephalopathy, or cerebral edema). The safety profile enables the outpatient administration of mosunetuzumab.

Mosunetuzumab is recommended as an option for relapsed/refractory FL after ≥ 2 prior lines of therapy.

Referenzen

132. Neelapu SS, Chavez J, Sehgal AR, et al. 3-Year Follow-up Analysis of ZUMA-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). *Blood* 2022;140:10380-10383. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-156120>.
133. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28:325-332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34921238>.
134. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1433-1442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33035457>.
135. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *Am J Hematol* 2020;95:362-371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31868245>.
136. Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912-922. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30742566>.
137. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450858>.
138. Gopal AK, Kahl BS, Flowers CR, et al. Idelalisib is effective in patients with high-risk follicular lymphoma and early relapse after initial chemoimmunotherapy. *Blood* 2017;129:3037-3039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325864>.
139. Fowler NH, Samaniego F, Jurczak W, et al. Umbralisib, a Dual PI3Kdelta/CK1epsilon Inhibitor in Patients With Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39:1609-1618. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33683917>.
140. Richardson NC, Kasamon Y, Pazdur R, Gormley N. The saga of PI3K inhibitors in haematological malignancies: survival is the ultimate safety endpoint. *Lancet Oncol* 2022;23:563-566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35429996>.
141. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23:1055-1065. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35803286>.
142. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received ≥ 2 Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study [abstract]. *Blood* 2022;140:1467-1470

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2023) am 26.09.2023

#	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	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR "small cleaved cell") AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	#7 OR #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	[mh "Lymphoma, B-Cell"]
13	((b-cell OR bcell OR "double-hit" OR Burkitt) AND lymphoma*):ti,ab,kw
14	(BCL OR LBCL OR HGBCL OR HGBl):ti,ab,kw
15	#12 OR #13 OR #14
16	#6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #15
17	#16 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 26.09.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]

#	Suchfrage
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	((#13) AND ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 26.09.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]

#	Suchfrage
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) 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>)
14	(#13) AND ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.09.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- 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. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 27.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLm_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 27.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
 3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell lymphomas; Version 1.2024 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 29.01.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
-
- [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.2016.01.021>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo