

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):

Glofitamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus:
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2
Vortherapien)

Vom 6. November 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	35
4.	Verfahrensablauf	35
5.	Beschluss	37
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	51
B.	Bewertungsverfahren	52
1.	Bewertungsgrundlagen	52
2.	Bewertungsentscheidung	52
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
2.2	Nutzenbewertung	52
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	53
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	54
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	59
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	60
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	60
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	62

5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG	62
5.2	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	72
5.3	Stellungnahme der Regeneron GmbH	76
5.4	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	92
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	96
5.6	Stellungnahme der DGHO, DAG-HSZT, GLA.....	103
D.	Anlagen	117
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	117
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	131

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.

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

Das Arzneimittel Columvi mit dem Wirkstoff Glofitamab wurde zunächst als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Diese Zulassung als Orphan Drug erfolgte für das Anwendungsgebiet „Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.“

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA am 1. Februar 2024 über die Nutzenbewertung von Glofitamab auf Basis der gesetzlichen Regelungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) beschlossen.

Am 21. März 2025 wurde die Orphan Designation für das Arzneimittel Columvi aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden zurückgenommen. Damit erlosch der Status als Orphan-Drug. Infolge dessen wurde der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 17. April 2025 aufgefordert, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerFO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 9. Mai 2025, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 und § 12 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerFO) des G-BA zum Wirkstoff Glofitamab eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 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 Glofitamab 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 vorgetragenen 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 Glofitamab 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 Glofitamab (Columvi) gemäß Fachinformation

Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. November 2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Tisagenlecleucel,

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Axicabtagen-Ciloleucel,
- Lisocabtagen maraleucel,
- einer Induktionstherapie mit
 - o R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin) *oder*
 - o R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
 - o R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)
 gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und
- einer Induktionstherapie mit
 - o R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin) *oder*
 - o R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
 - o R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)
 gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

b) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab
oder
- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

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 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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Glofitamab als Monotherapie folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Epcoritamab, Etoposid, Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Odronextamab, Polatuzumab Vedotin, Prednisolon, Prednison, Tafasitamab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Rituximab, Loncastuximab tesirin, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel.

- zu 2. Grundsätzlich kommt im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären DLBCL eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Darüber hinaus kann eine Strahlentherapie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen.

- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Epcoritamab (Beschluss vom 17. April 2025)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 15. Februar 2024)
- Glofitamab (Beschluss vom 1. Februar 2024)
- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21. Dezember 2023)
- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. Juni 2024)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

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

- § 4 Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (Ausnahmen: a) Patientinnen und Patienten, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen; b) Patientinnen und Patienten, bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.)
 - Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie 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. 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.

Insgesamt ist die Evidenz zu den Therapieoptionen für die vorliegende fortgeschrittene Behandlungssituation des rezidierten oder refraktären DLBCL nach mindestens zwei Therapielinien limitiert.

Das zugelassene Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und ist hinsichtlich der Eignung bzw. der Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Gemäß S3-Leitlinie liegen diesbezüglich distinkte Behandlungsempfehlungen auf der einen Seite für eine Therapie in primär kurativer Intention, wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation, und auf der anderen Seite für eine Therapie in primär palliativer Intention, vor. Der G-BA erachtet es als sachgerecht, für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen in Abhängigkeit von der Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation zu differenzieren.

Patientengruppe a)

Für die Patientengruppe a) wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommen.

Laut S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel verfügbar. Für Axicabtagen-Ciloleucel

wurde mit dem Beschluss des G-BA vom 21. Dezember 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Für Tisagenlecleucel wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2024 im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Für Lisocabtagen maraleucel wurde mit Beschluss vom 6. April 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Laut den vorliegenden Leitlinien stellt eine Salvage-Chemoimmuntherapie unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) insbesondere nach bereits erfolgter CAR-T-Zelltherapie oder für Patientinnen und Patienten, die für eine solche nicht geeignet sind, eine Behandlungsoption dar. Dies ist insbesondere für Patientinnen und Patienten der Fall, bei denen in der zweiten Therapielinie keine Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Eine Salvage-Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation, wird daher vom G-BA als ein weiterer geeigneter Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet.

Gemäß den Leitlinien^{2,3} wird standardmäßig eine Platin-basierte Chemoimmuntherapie für die Induktionstherapie eingesetzt, wobei als konkrete Therapieregime insbesondere die Platin-haltigen Kombinationen GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen werden. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinien wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden.^{4,5}

Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.⁶ Rituximab ist in der vorliegenden Indikation nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.

Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>; Zugriff am [04.03.2025]

³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 11.07.2024]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.

⁴ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

⁵ Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>

⁶ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar.⁷ Aus den Stellungnahmen der klinischen Sachverständigen in den Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidierten/refraktären DLBCL in der zweiten Therapielinie bzw. rezidierten/refraktären DLBCL und des rezidierten/refraktären primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) in der dritten Therapielinie geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Sachverständigen wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.

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

Insgesamt wird daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel, einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei der Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen einer individualisierten Therapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen.

Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.

Patientengruppe b)

Für Patientengruppe b) wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommen. Für diese Patientinnen und Patienten, welche aufgrund ihres Krankheitsverlaufs oder Allgemeinzustandes für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, stellen laut Leitlinien und der gemeinsamen Stellungnahme der DGHO, DAG-HSZT und GLA verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie neuere Substanzen Therapieoptionen dar.

⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology)

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer ersten Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung aufgrund von Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze wurde für Polatuzumab Vedotin mit Beschluss vom 20. Juni 2024 der Zusatznutzen als nicht belegt festgestellt.

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

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

Die Wirkstoffe Loncastuximab tesirin und Epcoritamab stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch für Epcoritamab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus mit Beschluss vom 17. April 2025 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese beiden Therapieoptionen in der S3-Leitlinie nicht empfohlen.

Loncastuximab tesirin und Epcoritamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Bei den Wirkstoffen Odronextamab und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin handelt es sich um neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Odronextamab wurde am 22. August 2024 zugelassen und ist zudem erst seit kurzem in Deutschland verfügbar (01. August 2025). Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 10. April 2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Odronextamab und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Vor diesem Hintergrund werden für Patientengruppe b) Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

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

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Induktionstherapie entspricht die Kombinationstherapie bestehend aus Rituximab, Gemcitabin und Dexamethason (R-GD) mit Carboplatin nicht dem Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet, sondern lediglich die entsprechende Kombination (R-GD) mit Cisplatin. Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu ändern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Glofitamab bleibt von dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glofitamab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Glofitamab als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer als bestverfügbare Evidenz die Ergebnisse der nicht-kontrollierten Zulassungsstudie NP30179 supportiv dar.

Studie NP30179

Bei der Studie NP30179 handelt es sich um eine einarmige, laufende Phase I/II-Dosis-Eskalations- und Dosis-Expansions-Studie bei Personen mit rezidiertem oder refraktärem (r/r) B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom. Die Studie ist dreiteilig angelegt und besteht aus einer Dosis-Eskalations-Phase (Teil 1 und Teil 2) und einer Dosis-Expansions-Phase (Teil 3) zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Glofitamab.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem hämatologischem Malignom, bei dem eine Expression von Cluster of Differentiation 20 (CD20) angenommen wurde, mit Rezidiv nach mindestens einer Vortherapie oder fehlendem Ansprechen auf mindestens eine Vortherapie. Voraussetzung für den Studieneinschluss war außerdem, dass es keine verfügbaren Behandlungsoptionen gab, die das Überleben der Patientinnen und Patienten verlängern würden (z. B. Standard-Chemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation).

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten zu einer Teilpopulation von 155 Patientinnen und Patienten vor. Diese hatten mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten und wurden laut Angabe des pharmazeutischen Unternehmers mit Glofitamab als Monotherapie in der zulassungsgemäßen Dosierung behandelt. Bei diesen Patientinnen und Patienten lag die Tumorphistologie DLBCL, transformiertes follikuläres Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom oder primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom vor. Die vorgelegten Daten wurden nicht entsprechend den im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten Patientengruppen unterteilt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fazit

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie NP30179 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Glofitamab als Monotherapie geeignet. Ein Zusatznutzen von Glofitamab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien ist somit für beide Patientengruppen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Glofitamab aufgrund der Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus.

Columvi wurde als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zugelassen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen
und
- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel, einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie bestimmt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie NP30179 vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie NP30179 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist

daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Glofitamab als Monotherapie geeignet. Ein Zusatznutzen ist somit für beide Patientengruppen nicht belegt.

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

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

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet, liegt aber in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Patientenzahlen vorheriger Verfahren im Anwendungsgebiet.

Die wesentlichen Unsicherheiten resultieren aus der unklaren Übertragbarkeit dieser Anteilswerte hinsichtlich der Eignung bzw. Nichteignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation, da sich die zugrunde liegenden Publikationen auf die Zweitlinientherapie beziehen. Des Weiteren ist die Datengrundlage der Publikation, aus der der pharmazeutische Unternehmer die oberen Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, ableitet, unklar.

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 Columvi (Wirkstoff: Glofitamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2025):

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

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

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-Freisetzungs-Syndrom.

Obinutuzumab ist nicht zur Vorbehandlung vor Beginn einer Therapie mit Glofitamab zugelassen. Der Zulassungsantrag wurde zurückgezogen. Obinutuzumab ist für diese Indikation nicht erstattungsfähig.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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.

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

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

Der Fachinformation von Glofitamab entsprechend werden alle Patientinnen und Patienten an Tag 1, Zyklus 1 mit einer einmaligen Dosis von Obinutuzumab (1000 mg) vorbehandelt⁸.

CAR-T-Zell-Therapien

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

Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel sind in der Lauer-Taxe gelistet, werden jedoch nur an entsprechend qualifizierten stationären Behandlungseinrichtungen abgegeben und angewendet. Die Wirkstoffe unterliegen demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der jeweiligen Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel werden entsprechend den Angaben in den zugrunde liegenden Fachinformationen als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Induktionschemotherapien vor Stammzelltransplantation

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

⁸ Obinutuzumab ist nicht zur Vorbehandlung vor Beginn einer Therapie mit Glofitamab zugelassen. Der Zulassungsantrag wurde zurückgezogen. Obinutuzumab ist für diese Indikation nicht erstattungsfähig, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

⁹ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

referenzierte Studie von Crump et al. (2014)¹⁰ sowie in Bezug auf die Kombinationstherapien R-ICE und R-DHAP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Gisselbrecht et al. (2010)¹¹ abgestellt.

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2025 (4 394,22 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt, der sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Absatz 2a KHEntgG und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation ergibt.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen / Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glofitamab	Zyklus 1: 2 x pro 21-Tage-Zyklus Zyklus 2 - 12: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	12	Zyklus 1: 2 Zyklus 2 -12: 1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>CAR-T-Zell-Therapien</i>				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionschemotherapie</i>				

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

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen / Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)¹⁰</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹¹</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1, zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 - 3	1	3 – 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 - 3	1	2 – 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 - 3	1	2 – 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 - 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{10,11}</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig optional am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 - 3	1	2 – 4
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 - 3	4	8 – 12
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 - 3	1	2 – 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 - 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>				
Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten	einmalig		16,1 (mittlere Verweildauer)	16,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen / Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Komplikationen oder Komorbiditäten (CC), Alter > 15 Jahre				
autologe Stammzelltransfusion	einmalig		22,3 (mittlere Verweildauer)	22,3
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)¹⁰</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag –1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹¹</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 - 3	1	3 – 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 - 3	1	2 – 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 - 3	1	2 – 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 - 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{10,11}</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig optional am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 - 3	1	2 – 4
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 - 3	4	8 – 12

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen / Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 - 3	1	2 – 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 - 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig		7,9 (mittlere Verweildauer)	7,9
allogene Stammzelltransfusion	einmalig		33,6 (mittlere Verweildauer)	33,6

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glofitamab	Zyklus 1: 2 x pro 21-Tage-Zyklus Zyklus 2 - 12: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	12	Zyklus 1: 2 Zyklus 2 -12: 1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>				
Polatuzumab Vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
Bendamustin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Tafasitamab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 4, 8, 15 und 22 (28-Tage-Zyklus)	13,0	<u>Zyklus 1:</u> 5	33,0
	<u>Zyklus 2 + 3:</u> Tag 1, 8, 15, 22 (28-Tage-Zyklus)		<u>Zyklus 2 + 3:</u> 4	
	<u>Zyklus 4 bis Progress:</u> Tag 1 und 15 (28-Tage-Zyklus)		<u>ab Zyklus 4:</u> 2	
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	12,0	21	252,0

Verbrauch:

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).¹²

- a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glofitamab	Zyklus 1: Tag 8: 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	1	1 x 2,5 mg
	Zyklus 1: Tag 15: 10 mg	10 mg	1 x 10 mg	1	34 x 10 mg
	Zyklus 2 - 12: 30 mg	30 mg	3 x 10 mg	11	

¹² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
CAR-T-Zell-Therapien					
Axicabtagen-Ciloleucel	< 100 kg: 1 - 2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg	1 - 2 x 10 ⁶ /kg CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
	≥ 100 kg: 2 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (ab 100 kg unabhängig vom Körpergewicht)	2 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen			
Lisocabtagen maraleucel	100 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 x 10 ⁶ lebensfähige CAR+ T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
Tisagenlecleucel	0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)	0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)¹⁰</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	4 – 6	8,0 x 1 000 mg – 12,0 x 1 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dexame- thason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹¹</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 550 mg	9 550 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{10,11}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexame- thason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m ²	7 640 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 2 x 3 820 mg				12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)¹⁰</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	4 – 6	8,0 x 1 000 mg – 12,0 x 1 000 mg
Dexame- thason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)^{10, 11}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 550 mg	9 550 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)</i> ^{10,11}					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexame- thason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m ² = 2 x 3 820 mg	7 640 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glofitamab	Zyklus 1: Tag 8: 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	1	1 x 2,5 mg
	Zyklus 1: Tag 15: 10 mg	10 mg	1 x 10 mg	1	34 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	Zyklus 2 - 12: 30 mg	30 mg	3 x 10 mg	11	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg/kg = 139,9 mg	139,9 mg	1 x 140 mg	6,0	6,0 x 140 mg
Bendamustin	90 mg/m ² = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12,0 x 100 mg + 36,0 x 25 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6,0	6,0 x 500 mg + 18,0 x 100 mg
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>					
Tafasitamab	12 mg/kg = 932,4 mg	932,4 mg	5 x 200 mg	33,0	165,0 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252,0	252,0 x 25 mg

Kosten:

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

Stationäre Behandlungen:

Be-rechnungs-jahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundesbasisfallwert	Pflege-erlös-bewertungsrelation	Pflege-entgeltwert	Fallpau-schalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpau-schalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation									
2025	R61G	7,9	1,061	4 394,22 €	0,7864	250 €	4 662,27 €	1 553,14 €	6 215,41 €
2025	A04E	33,6	9,004	4 394,22 €	1,7706	250 €	39 565,56 €	14 873,04 €	54 438,60 €

Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation									
2025	A42A	16,1	2,095	4 394,22 €	0,7016	250 €	9 205,89 €	2 823,94 €	12 029,83 €
2025	A15C	22,3	4,918	4 394,22 €	1,2007	250 €	21 610,77 €	6 693,90 €	28 304,67 €

Kosten der Arzneimittel:

Zu bewertendes Arzneimittel					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Glofitamab 2,5 mg	1 IFK	1 164,89 €	1,77 €	0,00 €	1 163,12 €
Glofitamab 10 mg	1 IFK	4 531,02 €	1,77 €	0,00 €	4 529,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)		Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
CAR-T-Zell-Therapien					
Axicabtagen ciloleucel	1 Einzel-infusions-beutel	230 621,00 €		0 € ¹³	230 621,00 €
Lisocabtagen maraleucel	1 Einzel-infusions-beutel	227 500,00 €		0 € ¹³	227 500,00 €
Tisagenlecleucel	1 Einzel-infusions-beutel	239 000,00 €		0 € ¹³	239 000,00 €
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 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,70 €	1,77 €	1,11 €	31,82 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cytarabin 2000 mg	1 ILL	77,06 €	1,77 €	3,12 €	72,17 €
Dexamethason 40 mg	10 TAB	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,29 €
Dexamethason 40 mg	20 TAB	81,59 €	1,77 €	0,00 €	79,59 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,90 €	1,77 €	3,35 €	76,78 €

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

Gemcitabin 1000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Ifosfamid 5 g	1 IFK	177,77 €	1,77 €	7,90 €	168,10 €
Lenalidomid 25 mg	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Polatuzumab vedotin 140 mg	1 PIK	7 493,57 €	1,77 €	0,00 €	7 491,80 €
Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €
Tafasitamab 200 mg	1 PIK	654,48 €	1,77 €	35,61 €	617,10 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 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. 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.

Prophylaktische Prämedikation

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in den Fachinformationen für Axicabtagen ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel lediglich empfohlen und ist daher nicht bezifferbar.

Mesna wird in Kombination mit Ifosfamid zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis gegeben.

Bei Behandlung mit Glofitamab erhalten allen Patientinnen und Patienten in allen Zyklen eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation. In Zyklus 1 bis 3 wird zusätzlich vor allen Glofitamab-Infusionen ein Glucocorticoid verabreicht.

Laut Fachinformation für Tafasitamab sollten Patientinnen und Patienten vor der Verabreichung von Tafasitamab mit einer Prämedikation, die Antipyretika, Antihistaminika oder Kortikosteroide umfassen kann, vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich während der ersten 3 Infusionen und ist bei nachfolgenden Infusionen optional. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

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

Bei Axicabtagen ciloleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. 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 Axicabtagen ciloleucel an.

Für Axicabtagen ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($500 \text{ mg/m}^2 = 955 \text{ mg}$) und Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2 = 57,3 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter $\leq 1.000 \text{ Zellen/}\mu\text{l}$ liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Fludarabin ($25 \text{ mg/m}^2 = 47,75 \text{ mg}$) und Cyclophosphamid ($250 \text{ mg/m}^2 = 477,5 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis, wobei die Infusion von Tisagenlecleucel 2 bis 14 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

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

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Axicabtagen ciloleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchung ist 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.

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 werden.¹⁴

¹⁴ 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.

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							
Glofitamab							
Dexamethason ¹⁵ 20 mg	10 x 4 mg ILO	16,92€	1,77 €	0,44 €	14,71 €	4	29,42 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	13,0	105,30 €
Paracetamol 500 mg – 1 000 mg	20 TAB zu 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	13	3,15 €
	-	-	-	-	-		-
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
CAR-T-Zell-Therapien							
Screening auf HBV, HCV und HIV							
HBV-Test 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 HCV-Antikörper - Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1,0	9,02 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1,0	4,09 €
Axicabtagen ciloleucel							
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid 500 mg/m² = 955 mg	6 PIJ zu 500 mg	85,98 €	1,77 €	9,45 €	74,76 €	3,0	74,76 €
Fludarabin 30 mg/m2 = 57,3 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	670,08 €
Tisagenlecleucel							
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid	10 PIJ	70,83 €	1,77 €	3,29 €	65,77 €	3,0	65,77 €

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
250 mg/m ² = 477,5 mg	zu 200 mg						
Fludarabin 25 mg/m ² = 47,75 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	670,08 €
<i>Lisocabtagen maraleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 300 mg/m ² = 573 mg	6 PIJ zu 500 mg	85,98 €	1,77 €	9,45 €	74,76 €	3,0	74,76 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57,3 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	670,08 €
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	6,0	52,65 €
Paracetamol ¹⁵ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	6,0	2,68 €
	10 TAB 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		3,01 €
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
<i>Induktionschemotherapien (R-GDP, R-DHAP, R-ICE) vor autologer <u>oder</u> allogener Stammzelltransplantation</i>							
<i>Rituximab (R-GDP, R-DHAP, R-ICE)</i>							
<i>HBV-Diagnostik</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
<i>Prämedikation (R-GDP)</i>							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	2,0 -	17,55 € -

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
= 7,8 mg						3,0	35,10 €
Paracetamol ¹⁵ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 3,0	– 3,01 €
Prämedikation (R-DHAP)							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	2,0	17,55 €
						– 3,0	– 35,10 €
Paracetamol ¹⁵ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 4,0	– 3,01 €
Prämedikation (R-ICE)							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	2,0	17,55 €
						– 3,0	– 35,10 €
Paracetamol ¹⁵ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	3,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 4,0	– 3,01 €
Cisplatin (R-GDP, R-DHAP)							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 250 ml INF	87,05 €	4,35 €	7,94 €	74,76 €	2,0 – 3,0	74,76 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	2,0	40,01 €
						– 3,0	– 80,02 €
Mesna (R-ICE)							
Mesna (Bolus mit 1 900 mg Mesna (= 20 % der Ifosamid-Dosis), gefolgt von 24-	Bolus mit 1 900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 1 900 mg						
	5 ILO x 1 000 mg	48,54 €	1,77 €	1,77 €	45,00 €	2,0 – 3,0	90,00 € –

¹⁵ Festbetrag

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
Stunden-Dauerinfusion mit mindestens 1 900 mg bis zu 9 500 mg (= 20 % - 100 % der Ifosfamid-Dosis), gefolgt von nachträglicher Infusion mit bis zu 4 750 mg Mesna (= 0 % - 50 % der Ifosfamid-Dosis) für 6 – 12 Stunden							135,00 €
	Bolus mit 1 900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 9 500 mg gefolgt von nachträglicher Infusion von 4 750 mg						
	50 AMP x 400 mg	151,06 €	1,77 €	17,68 €	131,61 €		
	5 ILO x 1 000 mg	48,54 €	1,77 €	1,77 €	45,00 €	2,0 – 3,0	266,06 € – 352,12 €
Tafasitamab + Lenalidomid							
HBV-Diagnostik (Lenalidomid)							
HBV-Test 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; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 1. Oktober 2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 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:

- a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

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

Referenzen:

Fachinformation zu Glofitamab (Columvi); Columvi; Stand: Juli 2025

- b) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

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

Referenzen:

Fachinformation zu Glofitamab (Columvi); Columvi; Stand: Juli 2025

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 27. Juli 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 9. Mai 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glofitamab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Mai 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 Glofitamab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 14. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 22. September 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 28. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. November 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Oktober 2025 15. Oktober 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. November 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. November 2025

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)

Glofitamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 6. November 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. November 2025 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 16. Oktober 2025 (BAnz AT 21.11.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff **Glofitamab** in der Fassung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (Banz AT 19.03.2024 B2) durch die folgenden Angaben ersetzt:

Glofitamab

Beschluss vom: 6. November 2025

In Kraft getreten am: 6. November 2025

BAnz AT 12.12.2025 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Juli 2023):

Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. November 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen-Ciloleucel,
- Lisocabtagen maraleucel,
- einer Induktionstherapie mit
 - o R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin) *oder*
 - o R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
 - o R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und
- einer Induktionstherapie mit
 - o R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin) *oder*
 - o R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
 - o R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab
- oder
- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-65), sofern nicht anders indiziert.

- b) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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

- a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Circa 600 bis 1 240 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Circa 360 bis 890 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 Columvi (Wirkstoff: Glofitamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Glofitamab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

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-Freisetzungssyndrom.

Obinutuzumab ist nicht zur Vorbehandlung vor Beginn einer Therapie mit Glofitamab zugelassen. Der Zulassungsantrag wurde zurückgezogen. Obinutuzumab ist für diese Indikation nicht erstattungsfähig.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

- a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glofitamab	156 320,74 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>137,87 € - 140,74 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
CAR-T-Zell-Therapien	
Axicabtagen-Ciloleucel	230 621,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>768,44 €</i>
Lisocabtagen maraleucel	227 500,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>767,10 €</i>
Tisagenlecleucel	239 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>768,44 €</i>
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>	
<i>Induktionschemotherapien</i>	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 - 3 Zyklen	
Rituximab	5 383,80 € - 8 413,88 €
Gemcitabin	719,68 € - 1 079,52 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cisplatin	231,86 € - 347,79 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
R-GDP	6 379,63 € - 9 920,78 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>145,49 € - 203,38 €</i>
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 - 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	8 413,88 € - 10 767,60 €
Ifosfamid	672,40 € - 1 008,60 €
Carboplatin	634,30 € - 825,22 € (2 Zyklen) – 951,45 € - 1 237,83 € (3 Zyklen)
Etoposid	460,68 € - 691,02 €
R-ICE	10 181,26 € - 10 372,18 € (2 Zyklen) – 13 418,67 € - 13 705,05 € (3 Zyklen)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>120,72 € - 400,72 €</i>
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 - 3 Zyklen inklusive optionaler Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 383,80 € - 10 767,60 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cytarabin	577,36 € - 866,04 €
Cisplatin	286,88 € - 430,32 €
R-DHAP	6 292,33 € - 12 143,55 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>145,49 € - 203,38 €</i>
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>	
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	40 334,50 €
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	46 714,13 € - 50 255,28 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>145,49 € - 203,38 €</i>
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	50 515,76 € - 50 706,68 € (2 Zyklen R-ICE) – 53 753,17 € - 54 039,55 € (3 Zyklen R-ICE)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>120,72 € - 400,72 €</i>
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	46 626,83 € - 52 478,05 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>145,49 € - 203,38 €</i>
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Induktionschemotherapien</i>	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 - 3 Zyklen	
Rituximab	5 383,80 € - 8 413,88 €
Gemcitabin	719,68 € - 1 079,52 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cisplatin	231,86 € - 347,79 €
R-GDP	6 379,63 € - 9 920,78 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>145,49 € - 203,38 €</i>
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 - 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	8 413,88 € - 10 767,60 €
Ifosfamid	672,40 € - 1 008,60 €
Carboplatin	634,30 € - 825,22 € (2 Zyklen) – 951,45 € - 1 237,83 € (3 Zyklen)
Etoposid	460,68 € - 691,02 €
R-ICE	10 181,26 € - 10 372,18 € (2 Zyklen) – 13 418,67 € - 13 705,05 € (3 Zyklen)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>120,72 € - 400,72 €</i>
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 - 3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 383,80 € - 10 767,60 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cytarabin	577,36 € - 866,04 €
Cisplatin	286,88 € - 430,32 €
R-DHAP	6 292,33 € - 12 143,55 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>145,49 € - 203,38 €</i>
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>	
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	60 654,01 €
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	67 033,64 € - 70 574,79 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>145,49 € - 203,38 €</i>
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	70 835,27 € - 71 026,19 € (2 Zyklen R-ICE) – 74 072,68 € - 74 359,06 € (3 Zyklen R-ICE)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>120,72 € - 400,72 €</i>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	66 946,34 € - 72 797,56 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>145,49 € - 203,38 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 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					
Glofitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	35,0	3 500 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>CAR-T-Zell-Therapien: Lymphozytendepletion</i>					
<i>Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapien</i>					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	monoklonalen Antikörpern				
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2	4,0 – 6,0	216 € - 324 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 4,0	200 € – 400 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapien</i>					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 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				
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2	4,0 – 6,0	216 € - 324 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 4,0	200 € – 400 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

- b) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glofitamab	156 320,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>	
Polatuzumab Vedotin	44 950,80 €
Bendamustin	6 148,05 €
Rituximab	16 151,40 €
Gesamt	67 250,25 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>65,82 € - 66,15 €</i>
Tafasitamab + Lenalidomid	
Tafasitamab	101 821,50 €
Lenalidomid	428,68 €
Gesamt	102 250,18 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>10,49 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 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					
Glofitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	35,0	3 500 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>					
Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit Polatuzumab Vedotin	100 €	1	6,0	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	12,0	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>					
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €

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

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

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. November 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 6. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 12.12.2026 B3

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 9. Mai 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Glofitamab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 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 Ärztesgesellschaften 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 Glofitamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glofitamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Glofitamab
- **Handelsname:** Columvi
- **Therapeutisches Gebiet:** DLBCL (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG
- **Vorgangsnummer:** 2025-05-15-D-1207

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Anwendungsbegleitende Datenerhebung: Glofitamab

Bemerkungen

Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 366,58 kB)

Modul 2

(PDF 451,95 kB)

Modul 3

(PDF 1,41 MB)

Modul 4

(PDF 2,35 MB)

Anhang zu Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1221/>

15.08.2025 - Seite 1 von 5

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,70 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Glofitamab (Columvi)

Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glofitamab als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

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

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

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

b) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glofitamab als Monotherapie:

- Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder
- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

Stand der Information: Mai 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-

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glofitamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) 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 15.08.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 650,49 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,70 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2025
 - Mündliche Anhörung: 22.09.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.09.2025 **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 **05.09.2025** 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 - Glofitamab - 2025-05-15-D-1207*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 22.09.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.09.2025 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: Anfang November 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glofitamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. September 2025 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
Roche Pharma AG	04.09.2025
Gilead Sciences GmbH	26.08.2025
Regeneron GmbH	03.09.2025
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.09.2025
DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie GLA German Lymphoma Alliance	07.09.2025

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
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Riplinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Dolezal	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Ladinek	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Martin	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gilead Sciences GmbH						
Hr. Dr. Finzsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Regeneron GmbH						
Fr. Dr. Rüb	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Gottswinter	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Möhlenbrink	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. MacDonald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO, DAG-HSZT, GLA						
Hr. Prof. Dr. Chapuy	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Lenz	nein	ja	ja	ja	ja	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Zumkeller	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Gossens	ja	nein	nein	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	03. September 2025
Stellungnahme zu	Glofitamab Monotherapie / COLUMVI 3L+ DLBCL (Vorgangsnummer 2025-05-15-D-1207)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien (3L+), dem Anwendungsgebiet von Glofitamab (Monotherapie), erfolgt mit dem Ziel, möglichst langanhaltende Remissionen zu erreichen. Obwohl den Patienten inzwischen vielversprechende Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, ist das Rezidivrisiko weiterhin hoch und Remissionen können nur teilweise erzielt werden. Für diese Patienten mit 3L+ DLBCL besteht ein hoher ungedeckter Bedarf für effektive Behandlungsoptionen, die eine lange progressions- und therapiefreie Zeit ermöglichen. Mit der sofort verfügbaren Therapie Glofitamab (Monotherapie) erreicht ein bedeutender Teil der schwer vorbehandelten Patienten eine langanhaltende Remission und damit einhergehend ein langes therapiefreies Intervall mit einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil und begrenzter Therapiedauer. Ein entscheidender Schritt zum Erzielen einer langanhaltenden Remission ist ein Ansprechen auf die Therapie. Über die Hälfte der stark vorbehandelten Patienten sprachen auf die Behandlung mit Glofitamab (Monotherapie) an (komplette Remission, CR oder partielle Remission, PR). Bei 40 % der Patienten war das beste Gesamtansprechen eine CR. Nach einem Jahr befanden sich noch ca. drei Viertel dieser Patienten, nach zwei Jahren noch über die Hälfte dieser Patienten und nach drei Jahren noch über 45 % dieser Patienten in CR. Im Median lag die Dauer der kompletten Remission bei 29,8 Monaten. Eine solch lange Zeit ohne Therapiebedürftigkeit und Nachweis eines Rezidivs ist vor allem vor dem Hintergrund des hohen Anteils an auf die Vortherapie refraktären Patienten beachtenswert.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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)
Inhaltsverzeichnis • Zusammenfassung • Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen 1. Bestimmung der ZVT für die Teilpopulation CAR-T-nein-SCT-nein in 3L+ DLBCL 2. Das epidemiologische Modell		
Zusammenfassung		
• Die ZVT für die Teilpopulation CAR-T-nein-SCT-nein in 3L+ DLBCL umfasst neben Polatuzumab-Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid auch Epcoritamab und Loncastuximab-Tesirin. • Die Anzahl der GKV-Patienten wird auf Basis des epidemiologischen Modells zu Glofitamab bestimmt.		Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen		

Stellungnehmer: Roche

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)
S. I.5 f.; I.10 ff.	1) Bestimmung der ZVT für die Teilpopulation CAR-T-nein-SCT-nein in 3L+ DLBCL Die Teilpopulation CAR-T-nein-SCT-nein in 3L+ DLBCL ist wie folgt definiert: Erwachsene mit R/R DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine Stammzelltherapie (SCT) nicht infrage kommen. Der G-BA benennt für diese Teilpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Polatuzumab-Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) und Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len). Dies bedeutet aber, dass die ZVT nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse in diesem Anwendungsgebiet entspricht. Die ZVT soll eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein und soll folgende Kriterien erfüllen: 1. Bei Arzneimittel-Vergleichstherapien <u>Zulassung für das AWG</u>, 2. Bei Nicht-Arzneimittel-Vergleichstherapien <u>Erbringbarkeit in der GKV</u>, 3. Bevorzugt Vergleichstherapien mit <u>Zusatznutzen</u> und 4. Bevorzugt Vergleichstherapien, die zum <u>Therapierstandard</u> gehören.	Die Wirkstoffe Loncastuximab tesirin und Epcoritamab stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch für Epcoritamab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus mit Beschluss vom 17. April 2025 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese beiden Therapieoptionen in der S3-Leitlinie nicht empfohlen. Loncastuximab tesirin und Epcoritamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. [...] Vor diesem Hintergrund werden für Patientengruppe b) Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen

Stellungnehmer: Roche

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)
	Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wird bis zur Aktualisierung der S3-Leitlinie (aktueller Stand 2022, (1)) momentan bestmöglich von der Onkopedia-Leitlinie abgebildet (aktueller Stand 2024, (2)). Neben den genannten ZVTen gehören inzwischen auch Epcoritamab und Loncastuximab-Tesirin zu den etablierten Therapien im Anwendungsgebiet (2) und sind für diese Teilpopulation zugelassen. Von diesen vier Behandlungsoptionen wurde nur für Tafa-Len ein Zusatznutzen festgestellt (3). Da der vorliegenden Evidenz in der Gesamtschau jedoch nicht zu entnehmen ist, dass eine Behandlungsoption den anderen regelhaft vorzuziehen wäre, sollten Epcoritamab, Loncastuximab-Tesirin, Pola-BR und Tafa-Len als ZVT benannt werden. Da insbesondere bei Patienten ab der dritten Behandlungslinie die Therapieentscheidung individuell unter Berücksichtigung der Erkrankungsbiologie, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes zu treffen ist, sollte die Therapie individualisiert erfolgen.	

Stellungnehmer: Roche

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)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der G-BA benennt für die Teilpopulation CAR-T-nein-SCT-nein in 3L+ DLBCL folgende ZVT: Individualisierte Therapie unter Auswahl von 1. Epcoritamab oder 2. Loncastuximab-Tesirin oder 3. Polatuzumab-Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) oder 4. Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len).	
S. II.8 ff.; II.17	2) Das Epidemiologische Modell Das IQWiG weist in seinen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten darauf hin, dass die GKV-Zielpopulation in der vorliegenden Nutzenbewertung in einer vergleichbaren Größenordnung wie die zuletzt beschlossenen Zahlen im Verfahren zu Epcoritamab aus dem Jahr 2025 liege (4). Beide	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet, liegt aber in einer vergleichbaren

Stellungnehmer: Roche

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)
	Gesamtschätzungen werden vom IQWiG jedoch als mit Unsicherheit behaftet bewertet. Darüber hinaus bleibt dem IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung die Übertragung der Anteilswerte (50 % geeignet für eine SCT und 70 % geeignet für eine CAR-T-Zelltherapie bzw. im Umkehrschluss nicht geeignet) auf die Gesamtschätzung unklar. Aus diesem Grund erscheint es dem IQWiG sachgerecht, die Angaben aus dem Verfahren zu Epcoritamab heranzuziehen. Dort hatte das IQWiG in einem Addendum auf Basis der Patientenzahlen aus den einzelnen Modellschritten eine Aufteilung der Gesamtschätzung zu gleichen Teilen (50 % : 50 %) auf die beiden Fragestellungen vorgenommen (5). Das IQWiG räumt jedoch ein, dass die paritätische Aufteilung mit erheblicher Unsicherheit behaftet und lediglich für das zugrunde liegende Modell folgerichtig sei. Eine Generalisierbarkeit auf andere Modellstrukturen – wie dies bei der vorliegenden Nutzenbewertung der Fall ist – ist daher nicht gewährleistet. Im epidemiologischen Modell zu Glofitamab wurde aus Gründen der Konsistenz mit den epidemiologischen Modellen früherer Nutzenbewertungsverfahren zu Glofitamab und Polatuzumab auf eine Erweiterung des Therapiealgorithmus – wie sie bei Epcoritamab vorgenommen wurde – verzichtet (siehe Modul 3). Die Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die	Größenordnung zu den Patientenzahlen vorheriger Verfahren im Anwendungsgebiet. Die wesentlichen Unsicherheiten resultieren aus der unklaren Übertragbarkeit dieser Anteilswerte hinsichtlich der Eignung bzw. Nichteignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation, da sich die zugrunde liegenden Publikationen auf die Zweitlinientherapie beziehen. Des Weiteren ist die Datengrundlage der Publikation, aus der der pharmazeutische Unternehmer die oberen Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, unklar.

Stellungnehmer: Roche

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)
	Fragestellungen 1 und 2 erfolgt daher auf der Annahme, dass 50–70 % für eine SCT oder CAR-T-Zelltherapie geeignet und im Umkehrschluss 30–50 % nicht für eine CAR-T-Zelltherapie oder SCT geeignet sind. Diese Annahmen orientieren sich am G-BA-Beschluss zu Loncastuximab tesirin (6). In den Tragenden Gründen hat der G-BA zudem darauf hingewiesen, dass der dort angenommene Anteil von 63 % geeigneter Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie möglicherweise unterschätzt sein könnte (7). Vorgeschlagene Änderung: Die Anzahl der GKV-Patienten wird auf Basis des epidemiologischen Modells zu Glofitamab in Modul 3 bestimmt. Die Verteilung der Populationen auf die Fragestellungen 1 und 2 erfolgt auf Grundlage der Annahme, dass jeweils 50 % der Patientinnen und Patienten für eine SCT geeignet bzw. nicht geeignet sind und dass 70 % für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet bzw. 30 % nicht geeignet sind. Hierdurch ergeben sich die folgenden Teilpopulationen: • <u>CAR-T- oder SCT-geeignet in 3L+ DLBCL</u>: 603–1 244 • <u>CAR-T-nein-SCT-nein in 3L+ DLBCL</u>: 362–888	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses grozelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand Januar 2024; 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid): 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); 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Epcoritamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien): 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).
5. IQWiG. Dossierbewertung Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]);: Addendum zum Projekt A24-108 2025; 2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien): 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); 2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien): 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).

5.2 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	26.08.2025
Stellungnahme zu	Glofitamab/Columvi® Vorgangsnummer: 2025-05-15-D-1207
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Gilead Sciences GmbH hat keine inhaltlichen Anmerkungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Glofitamab/Columvi® (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien). Da der Wirkstoff Axicabtagen ciloleucel/Yescarta® der Gilead Sciences GmbH auch im Indikationsgebiet diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, rezidiert oder refraktär, nach zwei oder mehr systemischen Therapien zugelassen ist, und der G-BA Axicabtagen ciloleucel im vorliegenden Verfahren zumindest für Teilpopulationen als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, würden Vertreter von Gilead Sciences GmbH gerne an der mündlichen Anhörung als Zuhörer teilnehmen [1, 2].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: 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 Glofitamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien). Vorgangsnummer: 2025-05-15-D-1207. Zweckmäßige Vergleichstherapie. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1221/#zweckmaessige-vergleichstherapie> (aufgerufen am: 21.08.2025).

5.3 Stellungnahme der Regeneron GmbH

Datum	3. September 2025
Stellungnahme zu	Glofitamab (Columvi®), Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien, 2025-05-15-D-1207
Stellungnahme von	<i>Regeneron GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15. August 2025 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glofitamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL], nach ≥ 2 Vortherapien) auf der Website des G-BA unter der Vorgangsnummer 2025-05-15-D-1207 veröffentlicht. Die Regeneron GmbH (im Folgenden: Regeneron) hat im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien ebenfalls ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff im Markt, das sich derzeit im Verfahren der frühen Nutzenbewertung befindet, und möchte daher im Folgenden zum genannten Verfahren Stellung nehmen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Stellungnahme zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Die zVT zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung des IQWiG wurde vom G-BA wie folgt bestimmt, unter Unterscheidung zweier Fragestellungen: <u>Fragestellung 1)</u> Für „<i>Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt</i>“: „individualisierte Therapie unter Auswahl von • Tisagenlecleucel, • Axicabtagen-Ciloleucel,	Laut den vorliegenden Leitlinien stellt eine Salvage-Chemoimmuntherapie unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) insbesondere nach bereits erfolgter CAR-T-Zelltherapie oder für Patientinnen und Patienten, die für eine solche nicht geeignet sind, eine Behandlungsoption dar. Dies ist insbesondere für Patientinnen und Patienten der Fall, bei denen in der zweiten Therapielinie keine Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Eine Salvage-Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation, wird daher vom G-BA als ein weiterer geeigneter Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet. [...]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• <i>Lisocabtagen maraleucel,</i> • <i>einer Induktionstherapie mit</i> ○ <i>R-GDP oder</i> ○ <i>R-DHAP oder</i> ○ <i>R-ICE</i> <i>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und</i> • <i>einer Induktionstherapie mit</i> ○ <i>R-GDP oder</i> ○ <i>R-DHAP oder</i> ○ <i>R-ICE</i> <i>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie“</i> <u>Fragestellung 2)</u> Für „<i>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</i>“: • <i>„Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab</i> <i>oder</i> • <i>Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid“ [1].</i> Aus Sicht von Regeneron ist vor dem Hintergrund der sich dynamisch wandelnden Therapielandschaft – einschließlich eines seit Etablierung von CAR-T-Zelltherapien grundlegend veränderten Therapiealgorithmus – für beide der obigen Fragestellungen eine Aktualisierung der von der	Zusammenfassend soll demnach, sofern eine CAR-T-Zelltherapie bereits erfolgt ist oder aus medizinischen Gründen nicht infrage kommt, eine Salvage-Chemoimmuntherapie aus R-GDP, R-ICE oder R-DHAP unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation erfolgen. In diesen Fällen ist für diese relevante Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, für diese Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz dieser Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren, unter 1. aufgeführten zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der schriftlichen Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität. Insgesamt wird daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel, einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zVT umfassten Therapieoptionen zwingend notwendig, um die patientenindividuell bestmögliche (Vergleichs-)Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse umfassend abzubilden. Hieraus ergibt sich auch ein Anpassungsbedarf hinsichtlich der Kriterien zur Aufteilung der Patientenpopulation auf die zwei Teilpopulationen, wie nachfolgend erläutert. <u>Zu Fragestellung 1):</u> Für Patienten, die für CAR-T-Zelltherapien oder eine Stammzelltransplantation (SZT) infrage kommen, sieht der G-BA neben den im Anwendungsgebiet zugelassenen CAR-T-Zelltherapien weiterhin sowohl die autologe als auch die allogene SZT, jeweils nach einer Rituximab-basierten platinhaltigen Salvage-Chemoimmuntherapie (Induktion) gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT), als zweckmäßige Optionen im Rahmen einer individualisierten Therapie an. Empfehlungen für eine bevorzugte Erwägung einer solchen SZT finden sich noch in älteren Leitlinien [2, 3], darunter auch der deutschen S3-Leitlinie, die jedoch mit einem Recherchezeitraum bis Juni 2022 bereits vor der Zulassung mehrerer neuer hochwirksamer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet erstellt wurde. Aktuellere Leitlinien hingegen – wie die deutsche Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und die US-amerikanische Leitlinie des <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN) – empfehlen eine SZT nach Chemoimmuntherapie und HDCT nicht mehr als regelhafte Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet [4, 5]. So wird in der	

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
NCCN-Leitlinie eine SZT zur Behandlung des r/r DLBCL ab der Drittlinie nur noch nachrangig in Erwägung gezogen und regelhaft als Therapieoption in der Zweitlinie (v. a. im Falle eines Rezidivs mehr als 12 Monate nach der Erstlinientherapie) angesehen. Vielmehr empfiehlt die NCCN-Leitlinie als „<i>preferred regimens</i>“ neben CAR-T-Zelltherapien die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab sowie unter „<i>other recommended regimens</i>“ das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab tesirin [5]. In der deutschen Leitlinie der DGHO wird eine autologe SZT nicht als Therapieoption in der dritten oder einer späteren Therapielinie aufgeführt. Eine allogene SZT wird als nicht regelhafte Option nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie diskutiert; beispielsweise „kann eine allogene Stammzelltransplantation in Einzelfällen erwogen werden“, wenn „z. B. mit einem bispezifischen Antikörper keine komplette metabolische Vollremission erzielt werden kann“ [4]. Folglich ergeben sich aus Sicht von Regeneron auf Basis des aktuellen Stands der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse und im Einklang mit dem Behandlungsstandard im deutschen Versorgungskontext zwei wesentliche Änderungen für die Teilpopulation der Fragestellung 1): Zum einen ist nur noch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie als Kriterium für die Zuteilung zur Patientenpopulation der Fragestellung 1) zu berücksichtigen, da die CAR-T-Eignung in der klinischen Praxis das alleinige maßgebliche Kriterium zur therapeutischen Entscheidungsfindung darstellt. Zum anderen ist die Chemoimmuntherapie gefolgt von einer HDCT und anschließenden autologen oder allogenen SZT aufgrund des deutlich verringerten therapeutischen Stellenwerts und des im Vergleich zu CAR-T-Zelltherapien und weiteren Wirkstoffen wie bispezi-	

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fischen Antikörpern nachrangigen Einsatzes nicht mehr regelhaft als zweckmäßig anzusehen und somit nicht länger als Bestandteil der zVT zu berücksichtigen. Im Einklang hiermit geht auch aus den Aussagen klinischer Sachverständiger in verschiedenen mündlichen Anhörungen zu Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet deutlich hervor, dass medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften aufgrund der weiteren Etablierung der CAR-T-Zelltherapien und der Verfügbarkeit neuer bevorzugter Therapiealternativen den Stellenwert einer HDCT und SZT in der dritten oder einer späteren Therapielinie als sehr limitiert (allogene SZT) bzw. als gar nicht mehr gegeben (autologe SZT) ansehen [6-8]. Des Weiteren wurde übereinstimmend dargelegt, dass die Hochdosisfähigkeit der Patienten als Kriterium für die Therapieentscheidung keine wesentliche Rolle mehr spielt und vielmehr die Eignung oder Nicht-Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie allein ausschlaggebend für die Therapieentscheidung ist [4, 6, 8]. Zusammengefasst ist die zVT für Glofitamab für die Patientenpopulation der Fragestellung 1) aus Sicht von Regeneron: Für Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen: Eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von: • Axicabtagen ciloleucel, • Lisocabtagen maraleucel, • Tisagenlecleucel.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zu Fragestellung 2):</u> Für Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine SZT nicht infrage kommen, sieht der G-BA die Kombinationstherapien Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab sowie Tafasitamab + Lenalidomid als zVT an. Wie bereits mit den obigen Erläuterungen zu Fragestellung 1) ausgeführt, ist aus Sicht von Regeneron die Eignung für eine SZT nicht mehr als Kriterium für die Zuteilung von Patienten zu einer Teilpopulation zu berücksichtigen, da keine regelhafte therapeutische Relevanz einer SZT mehr besteht und für die Therapieentscheidung primär die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie maßgeblich ist. Ungeachtet dessen stellen die vom G-BA für die Patientenpopulation der Fragestellung 2) benannten Therapieoptionen aus Sicht von Regeneron gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen und Ausführungen medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften nicht (mehr) die bestmögliche und zweckmäßige Behandlung des r/r DLBCL ab der dritten Therapielinie dar; vielmehr sind neuere gezielte Therapieoptionen mit höherer Wirksamkeit zu berücksichtigen. So werden die Kombinationstherapien Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid in Leitlinien regelhaft als Optionen der Zweitlinienbehandlung für die Patientengruppe der Fragestellung 2) empfohlen [2, 4, 5]. Darüber hinaus ist Rituximab schon in der Erstlinientherapie Standard für nahezu alle Patienten (als Bestandteil eines Immunchemotherapieprogrammes wie z. B. R-CHOP), und auch Polatuzumab Vedotin kommt für einen erheblichen Anteil an Patienten bereits in der Erstlinie zum Einsatz (v. a.	Für Patientengruppe b) wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommen. Für diese Patientinnen und Patienten, welche aufgrund ihres Krankheitsverlaufs oder Allgemeinzustandes für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, stellen laut Leitlinien und der gemeinsamen Stellungnahme der DGHO, DAG-HSZT und GLA verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie neuere Substanzen Therapieoptionen dar. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer ersten Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung aufgrund von Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze wurde für Polatuzumab Vedotin mit Beschluss vom 20. Juni 2024 der Zusatznutzen als nicht belegt festgestellt. Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für Patienten mit einem IPI-Score [<i>International Prognostic Index</i>] von 2–5; insbesondere in Kombination mit dem sog. R-CHP-Immunchemotherapieregime) [2, 4, 5]. Somit ist die Kombination Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab nur noch für ausgewählte Patienten eine aussichtsreiche Option in der dritten oder späteren Linie. Hinzu kommt, dass Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zell-Funktion induziert und somit die Durchführbarkeit oder Wirkung möglicher T-Zell-abhängiger Folgetherapien, darunter insbesondere bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien, beeinträchtigen kann [2, 4, 5]. In Bezug auf die Kombination Tafasitamab + Lenalidomid diskutiert die deutsche S3-Leitlinie eine Unterrepräsentation von (primär) refraktären Patienten und eine Selektion von Patienten mit tendenziell günstigerer Prognose in der zulassungsbegründenden Studie, sodass die Datenlage für das hier relevante, prognostisch ungünstige Patientenkollektiv nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien als sehr begrenzt anzusehen ist [2]. Tatsächlich konnten die Daten in einer retrospektiven <i>Real-World</i>-Analyse nicht bestätigt werden [9], wie auch die DGHO in ihrer Leitlinie betont [4]. Zudem zeigten Subgruppenanalysen der Zulassungsstudie einen deutlichen Trend zu schlechteren Ergebnissen für Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien im Vergleich zu Patienten mit nur einer Vortherapie [2]. Auch im Hinblick auf Erfahrungen aus dem deutschen Versorgungsalltag wiesen klinische Sachverständige im Rahmen der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Loncastuximab tesirin darauf hin, dass Tafasitamab + Lenalidomid wegen mangelnder Wirksamkeit in späten Therapielinien früh eingesetzt werden sollte und dass in späteren Therapielinien andere Wirkstoffe wie	vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Weiter sind in der vorliegenden Indikation die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) sowie EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) zugelassen. Aus den Stellungnahmen der klinischen Sachverständigen im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin ging hervor, dass die genannten Kombinationschemotherapien keinen relevanten Stellenwert in der vorliegenden Therapiesituation aufweisen – insbesondere da die genannten Kombinationstherapien bzw. die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits zuvor innerhalb der Therapiesequenz eingesetzt worden sind. Die genannten Kombinationstherapien werden nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Wirkstoffe Loncastuximab tesirin und Epcoritamab stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch für Epcoritamab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus mit Beschluss vom 17. April 2025 kein Zusatznutzen festgestellt werden,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beispielsweise Loncastuximab tesirin (siehe unten) vorzuziehen sind [6]. Zudem hat möglicherweise auch die Anwendung des anti-CD19-Antikörpers Tafasitamab einen negativen Einfluss auf die Effektivität einer eventuellen nachfolgenden CD19-gerichteten CAR-T-Zelltherapie [4, 5]. Aus diesen Gründen besteht aus Sicht von Regeneron keine regelhafte Indikation der diskutierten Kombinationstherapien in der dritten oder einer späteren Therapielinie, sodass sie nicht als regelhafter Bestandteil der zVT erachtet werden. Vielmehr sind aus Sicht von Regeneron der bispezifische Antikörper Epcoritamab sowie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab tesirin als zweckmäßig anzusehen. Diese neuartigen, zielgerichteten Therapieoptionen sind (wie auch Glofitamab) jeweils explizit für das vorliegende Anwendungsgebiet der Behandlung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien zugelassen und konnten eine hohe Wirksamkeit spezifisch in einem entsprechenden, stark vorbehandelten Patientenkollektiv nachweisen [10, 11]. Aktuelle Leitlinien, die nach der Zulassung dieser Wirkstoffe erstellt wurden, sprechen bereits deutliche Empfehlungen für deren Einsatz aus. So empfiehlt die NCCN-Leitlinie Epcoritamab (wie auch Glofitamab) neben CAR-T-Zelltherapien als „<i>preferred regimen</i>“ zur Behandlung des r/r DLBCL ab der Drittlinie sowie Loncastuximab tesirin unter „<i>other recommended regimens</i>“ [5]. Die DGHO-Leitlinie empfiehlt Epcoritamab (wie auch Glofitamab) regelhaft, insbesondere nach Versagen auf eine CAR-T-Zelltherapie, aber auch – neben Loncastuximab tesirin – als Option für Patienten, die aufgrund ihres allgemeinen Gesundheitszustands schon in früheren Linien nicht für eine CAR-T-	da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese beiden Therapieoptionen in der S3-Leitlinie nicht empfohlen. Loncastuximab tesirin und Epcoritamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Bei den Wirkstoffen Odronextamab und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin handelt es sich um neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Odronextamab wurde am 22. August 2024 zugelassen und ist zudem erst seit kurzem in Deutschland verfügbar (01. August 2025). Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 10. April 2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Odronextamab und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin nicht als ein zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Vor diesem Hintergrund werden für Patientengruppe b) Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zelltherapie infrage kamen [4]. Im Einklang hiermit wurde aus den Aussagen klinischer Sachverständiger im Rahmen mehrerer kürzlicher Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet deutlich, dass neue Substanzen, insbesondere die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab, bereits den Therapiestandard im deutschen Versorgungskontext v. a. nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie darstellen [6-8, 12]. Seit August 2025 ist zudem Odronextamab, als dritter bispezifischer Antikörper neben Glofitamab und Epcoritamab, auf dem deutschen Markt verfügbar. Zusammengefasst ist die zVT für Glofitamab für die Patientenpopulation der Fragestellung 2) aus Sicht von Regeneron: Für Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen: Eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von: • Epcoritamab, • Loncastuximab tesirin.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt II 1.3.1, S. II.8 f. und II 1.3.2, S. II.16	Stellungnahme zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation Das IQWiG merkt an, dass der Schätzung der Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Epcoritamab (D-1133 [13 (S. 31 f.)]) ein aktuellerer Therapiealgorithmus hinsichtlich der CAR-T-Zelltherapie zugrunde liege als der Schätzung der Patientenzahlen im vorliegenden Verfahren zu Glofitamab; unter anderem aus diesem Grund bevorzugt das IQWiG die Angaben aus dem Verfahren zu Epcoritamab [1 (S. II.16)]. Auch aus Sicht von Regeneron stellt der Herleitungsansatz aus dem Nutzendossier zu Epcoritamab durch die passgenauere Abbildung des Patientenflusses entsprechend der aktuellen klinischen Praxis das gegenwärtig valideste Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation dar. Jedoch unterliegen die Schätzungen der Patientenzahlen sowohl im Verfahren zu Epcoritamab als auch im vorliegenden Verfahren zu Glofitamab einer möglicherweise gravierenden Überschätzung, die sich aus der Extrapolation nicht aktueller Inzidenzwerte auf Basis älterer Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) ergibt, wie unten näher erläutert. Daher sind	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet, liegt aber in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Patientenzahlen vorheriger Verfahren im Anwendungsgebiet. Die wesentlichen Unsicherheiten resultieren aus der unklaren Übertragbarkeit dieser Anteilswerte hinsichtlich der Eignung bzw. Nichteignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation, da sich die zugrunde liegenden Publikationen auf die Zweitlinientherapie beziehen. Des Weiteren ist die Datengrundlage der Publikation, aus der der pharmazeutische Unternehmer die oberen Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, unklar.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aus Sicht von Regeneron diese mit hoher Unsicherheit behafteten prognostizierten Inzidenzwerte durch validere aktuelle Daten zu ersetzen. Valide, aktuelle Daten sind beispielsweise aus einer von Regeneron durchgeführten Datenabfrage beim ZfKD verfügbar [14], die auch für das Nutzendossier zum Wirkstoff Odronextamab (D-1230, Nutzenbewertungsverfahren begonnen am 01.08.2025) aufgearbeitet wurde [15]. Der Ausgangspunkt der Herleitung der Patientenzahl in den Verfahren zu Epcoritamab und Glofitamab ist jeweils die Fallzahl der jährlichen Inzidenz des DLBCL bei Erwachsenen. Es wurde jedoch jeweils ein Inzidenzwert für das aktuelle Jahr (2024 bzw. 2025) herangezogen, der nicht auf tatsächlich beobachteten Daten aus dem jeweiligen Jahr beruht, sondern anhand einer Extrapolation von älteren Daten des ZfKD prognostiziert wurde, die bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen worden waren [1 (S. II.9), 16 (S. II.10, S. II.15)]. Hierbei war das letzte Berichtsjahr, zu dem ein vom ZfKD berichteter Inzidenzwert vorlag, jeweils das Jahr 2018 [1 (S. II.9), 16 (S. II.15)]. Aus einer aktuellen Datenabfrage beim ZfKD durch Regeneron (letzter verfügbares Berichtsjahr: 2022) geht jedoch hervor, dass die Fallzahlen der jährlichen Inzidenz sich – entgegen der Extrapolation – in den Folgejahren 2019 bis 2022 nicht	

wesentlich verändert haben, sondern weitgehend stabil geblieben sind [14 (S. 2)]. So zeigten die Fallzahlen der jährlichen Inzidenz in den letzten verfügbaren fünf Jahren (2018–2022) maximale Differenzen vom Mittelwert dieser fünf Jahre von weniger als 3 %. Die Abweichung zwischen Extrapolation und tatsächlich beobachteten Neuerkrankungsfällen könnte in zunehmend differenzierten Diagnosen und Kodierungen in der Versorgung in den Vorjahren (vor 2018) begründet sein: Wie bereits in früheren Nutzenbewertungen diskutiert, ist davon auszugehen, dass es hierdurch in den Vorjahren zu einer unverhältnismäßig hohen (scheinbaren) Steigerung der Inzidenz kam, sodass in der Folge Extrapolationen auf Basis mittlerer Steigerungsraten zu deutlichen Überschätzungen führen würden [17 (S. II.13), 18 (S. II.11)]. Gemäß der aktuellen ZfKD-Abfrage lag die Fallzahl der Inzidenz des DLBCL bei Erwachsenen im letzten verfügbaren Berichtsjahr 2022 bei 6063 [14 (S. 2)]. Da dieser Wert den tatsächlich beobachteten Neuerkrankungsfällen innerhalb eines Jahres entspricht, auf keinen Annahmen beruht und den neuesten verfügbaren Datenstand des ZfKD widerspiegelt, wird er als valider angesehen als die mit hoher Unsicherheit behafteten extrapolierten Werte von 7103 bzw. 7486 Neuerkrankungen pro Jahr bei Erwachsenen aus den Nutzendossiers zu Epcoritamab bzw. Glofitamab. Folglich muss angenommen werden, dass die entsprechenden Schätzungen der Patientenzahlen gravierend – um mehr als 17 % bzw. gar mehr als 23 % – überschätzt sind. Unter Heranziehung der vom IQWiG bevorzugten Herleitungsmethodik aus dem Verfahren zu Epcoritamab ergäbe sich durch die Berücksichtigung des oben angegeben aktuellen Inzidenzwerts von 6063 Erwachsenen pro Jahr als Ausgangspunkt – bei unveränderter	
--	--

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anwendung der weiteren Herleitungsschritte – eine Spanne von 789–1.652 Patienten in der GKV [15]. Zusammengefasst plädiert Regeneron für eine Berücksichtigung aktueller Inzidenzdaten des ZfKD, um eine ausgeprägte systematische Überschätzung der Patientenzahlen zu vermeiden; es ergibt sich eine Spanne von ca. 790–1.650 Patienten in der GKV.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Glofitamab (DLBCL, Monotherapie, ab Drittlinie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 20.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8775/2025-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Glofitamab_D-1207.pdf.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL [Zugriff: 15.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OL_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016): Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. [Zugriff: 03.01.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2024): Onkopedia-Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Stand: Januar 2024). [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas, Version 2.2025 - February 10, 2025. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Loncastuximab tesirin (D-936). [Zugriff: 19.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-955/2023-09-25_Wortprotokoll_Loncastuximab-Tesirin_D-936.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Axicabtagen-Ciloleucel (D-953). [Zugriff: 27.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-968/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-953.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Polatuzumab Vedotin (D-1012 + D-1013). [Zugriff: 12.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1041/2024-05-06_Wortprotokoll_Polatuzumab-Vedotin_D-1012.pdf.
9. Qualls DA, Lambert N, Caimi PF, Merrill M, Pullarkat P, Godby RC, et al. (2023): Tafasitamab and lenalidomide in large B-cell lymphoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective study. Blood; 142(26):2327-31.
10. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2023): tepkinly® 4 mg/0,8 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. Swedish Orphan Biovitrum AB (2022): Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Epcoritamab (D-1133). [Zugriff: 17.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1146/2025-03-10_Wortprotokoll_Epcoritamab_D-1133.pdf.
13. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Epcoritamab (Tepkinly®) - Modul 3A. [Zugriff: 08.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8120/2024_10_31_Modul3A_Epcoritamab.pdf.
14. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) beim Robert Koch-Institut (2024): Aggregierte Daten zur altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prävalenz und Inzidenz des DLBCL (ICD-10 C83.3) aus dem epidemiologischen Datensatz des ZfKD auf Basis der Landeskrebsregisterdaten. Datum des Datenexports: 24.10.2024. [Zugriff: 17.03.2025]. URL: <http://dx.doi.org/10.25646/12923>.
15. Regeneron GmbH (2025): Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation (r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien): Excel-Datei zum Nachvollziehen der Berechnungen.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 08.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8123/2024-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Epcoritamab_D-1133.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 07.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6196/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-867.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 07.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6691/2023-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf.

5.4 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2025
Stellungnahme zu	Glofitamab (Columvi)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2025 eine Nutzenbewertung zu Glofitamab (Columvi) von Roche Pharma AG veröffentlicht. Glofitamab ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien. Der G-BA unterteilt in Patient:innen, für die (1) eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, sowie für die (2) eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für Patientengruppe (1) eine individualisierte Therapie unter Auswahl verschiedener Wirkstoffe fest. Für (2) legt der G-BA Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für beide Populationen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Dies entspricht auch der Einschätzung des Herstellers, der keinen Zusatznutzen beansprucht hat.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar 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	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

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

Datum	05.09.2025
Stellungnahme zu	Glofitamab (Columvi®) Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) (Vorgangsnummer 2025-05-15-D-1207)
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)
Am 15.08.2025 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Glofitamab (Columvi®) veröffentlicht [1]. In der vorliegenden Nutzenbewertung von Glofitamab wird die folgende Indikation nach Aufhebung des regulatorischen Orphan Drug-Status erneut betrachtet: Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien [2]. Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Glofitamab Stellung zu beziehen. Der Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [3], daher ist BMS auch von der Zulassung und Dossierbewertung von Glofitamab betroffen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen
Anmerkung: Patientenrelevanz des Tumoransprechens Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei den Endpunkten Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) und Dauer des kompletten Ansprechens (Duration of Complete Response, DoCR) um patientenrelevante Endpunkte. CR und DoCR sind wichtige Prognosefaktoren im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) und mit einer spürbaren Verbesserung der Krankheitssymptome und Verringerung der Belastung der Patient:innen verbunden [4].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Laut IQWiG-Methodenpapier ist das Gefühl, das Wahrnehmen von Funktionen und Aktivitäten sowie das Überleben von Patient:innen als patientenrelevant anzusehen [5]. Das Erreichen eines Ansprechens ist ein positiver prognostischer Faktor für das Überleben und daher relevant für die Therapieentscheidung, da ein rezidiertes oder refraktäres aggressives B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom unbehandelt rasch zum Tode führt [6]. Aus diesem Grund hat das Ansprechen nicht nur eine klinische Bedeutung, sondern beeinflusst auch die Psyche der Patient:innen. Das Ansprechen auf die Therapie ist für Patient:innen ein messbarer Erfolg in der Behandlung und kann positive Gefühle wie Hoffnung oder Zukunftsglaube hervorrufen oder verstärken. Das Ausbleiben eines solchen Ansprechens hingegen kann negative Gefühle wie z. B. Angst, Wut und Traurigkeit auslösen oder weiter verstärken [7]. Zusammenfassend wird daher das Tumoransprechen inklusive der genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Einzelkomponenten aufgrund des direkten Zusammenhangs zum Überleben und insbesondere zur Gefühlswelt von Patient:innen als patientenrelevant erachtet. BMS befürwortet die Würdigung und Anerkennung von Ergebnissen zum Tumoransprechen im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet.	
Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) BMS weist darauf hin, dass es sich beim PFS in der Indikation DLBCL um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 [6, 8, 9]. 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. 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 [10]. 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 [11].	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für Patient:innen mit einem DLBCL wurde in einer Datenbankanalyse der Surrogate Endpoint for Aggressive Lymphoma (SEAL)-Kollaboration mit 5.853 Patient:innen bereits eine signifikante Korrelation eines längeren PFS mit einem längeren Gesamtüberleben gezeigt [12]. Daher wird der Endpunkt PFS als patientenrelevant eingestuft. 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.	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glofitamab (DLBCL, Monotherapie, ab Drittlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-65>.
2. Roche Registration GmbH (2025). Fachinformation Columvi®: Stand Juli 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024100>, abgerufen am: 03.09.2025.
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: 03.09.2025.
4. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, Reddy NM, Karmali R, Umyarova E, et al. (2017): Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. American Journal of Hematology; 92(2):e24615.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden – Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 03.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2024): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Januar 2024. [Zugriff: 03.09.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
7. National Cancer Institute (NCI) (2023): Feelings and Cancer. [Zugriff: 03.09.2025]. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>.
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: 03.09.2025]. 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: 03.09.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
10. 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.
11. Dabisch I, Dethling J, Dintsios 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.
12. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. (2018): Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. Ann Oncol; 29(8):1822-7.

5.6 Stellungnahme der DGHO, DAG-HSZT, GLA

Datum	5. September 2025
Stellungnahme zu	Glofitamab (Monotherapie)
Stellungnahme von	DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie GLA German Lymphoma Alliance

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
Dieses erneute Verfahren zu Glofitamab (Columvi®) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird nach Aufhebung des Orphanstatus durchgeführt. Glofitamab ist zugelassen zur Monotherapie des DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungsvorschlägen, siehe Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> <tr> <td>Für CAR-T-Zelltherapie oder autologe SZT geeignet</td><td> Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: • Axicabtagen-Ciloleucel, • Lisocabtagen maraleucel • Tisagenlecleucel, • Induktionschemotherapie, gefolgt von ASZT </td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Für CAR-T-Zelltherapie oder autologe SZT geeignet</td><td> • Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab • Tafasitamab / Lenalidomid </td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table> pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;				Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Für CAR-T-Zelltherapie oder autologe SZT geeignet	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: • Axicabtagen-Ciloleucel, • Lisocabtagen maraleucel • Tisagenlecleucel, • Induktionschemotherapie, gefolgt von ASZT	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Für CAR-T-Zelltherapie oder autologe SZT geeignet	• Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab • Tafasitamab / Lenalidomid	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																							
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																							
Für CAR-T-Zelltherapie oder autologe SZT geeignet	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: • Axicabtagen-Ciloleucel, • Lisocabtagen maraleucel • Tisagenlecleucel, • Induktionschemotherapie, gefolgt von ASZT	nicht belegt	-	nicht belegt	-																							
Für CAR-T-Zelltherapie oder autologe SZT geeignet	• Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab • Tafasitamab / Lenalidomid	nicht belegt	-	nicht belegt	-																							

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsere Anmerkungen sind: • Die zweckmäßige Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapie mit den aufgeführten Optionen entspricht den bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaft. Inzwischen stehen mit Epcoritamab und Odronextamab zwei weitere bispezifische Antikörper und mit Loncastuximab Tesirin ein weiteres Antikörperkonjugat zur Verfügung. • Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten der Phase-I/II-Studie NP30179 mit 155 Pat. vor, jetzt mit Datenschnitt vom Mai 2024. • Glofitamab führte zu einer Rate kompletter Remissionen von 40%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,9 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 12,6 Monaten. • Die meisten, schweren Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren hämatologisch. Ein Therapiebedürftiges Zytokin-Release-Syndrom (CRS) wurde bei 21% der Pat. dokumentiert. • Entsprechend der Fachinformation ist eine Vortherapie mit Obinutuzumab erforderlich. Glofitamab ist ein bispezifischer Antikörper mit kurativem Potenzial bei etwa 20% von Pat. mit rezidiertem / refraktärem DLBCL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.	Die Wirkstoffe Loncastuximab tesirin und Epcoritamab stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch für Epcoritamab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus mit Beschluss vom 17. April 2025 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese beiden Therapieoptionen in der S3-Leitlinie nicht empfohlen. Loncastuximab tesirin und Epcoritamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Bei den Wirkstoffen Odronextamab und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin handelt es sich um neue Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Odronextamab wurde am 22. August 2024 zugelassen und ist zudem

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erst seit kurzem in Deutschland verfügbar (01. August 2025). Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 10. April 2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Odronextamab und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.
Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode [1, 2]. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden. In der aktuellen WHO-Klassifikation werden unterschieden [3]: - DLBCL (Diffuse Large B Cell Lymphoma) not otherwise specified (NOS) - DLBCL/HGBL (High-Grade B-Cell Lymphoma) mit <i>MYC</i> und <i>BCL2</i> Rearrangement.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Der Therapieanspruch beim DLBCL ist kurativ. Bisherige, kurative Optionen im Rezidiv oder bei Refraktärität nach mindestens zwei Therapien sind der Einsatz von CAR-T-Zellen, sowie die Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation [1].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
Glofitamab ist ein bispezifischer Anti-CD20/CD3-Antikörper. Er besitzt drei Antigen-bindende Fragmente (Fab-Fragmente): zwei Fab-Fragmente, die bivalent an das B-Zell-Antigen CD20 mit hoher Affinität binden und ein Fab-Fragment, das monovalent an das T-Zell-Antigen CD3ε mit geringerer Affinität bindet. Glofitamab wird intravenös appliziert: Zyklus 1 Tag 1 Obinutuzumab 1000 mg Tag 8 Glofitamab 2,5 mg Tag 15 Glofitamab 10 mg Zyklus 2 - 12 Tag 1 Glofitamab 30 mg Daten zur Wirksamkeit von Glofitamab beim r/r DLBCL sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Glofitamab beim rezidierten / refraktären DLBCL <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie / Register</th><th>Patientengruppe</th><th>Kontrollen</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>NP30179 [4] Dossier</td><td>DLBCL, alle</td><td>-</td><td>Glofitamab</td><td>155</td><td>40,0</td><td>52</td><td>4,9</td><td>12,6</td></tr> </tbody> </table> ¹ N – Anzahl Pat.; ² CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ ORR – Ansprechrate, in %; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ DLBCL – diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ⁷ Behandlung mit der zulassungskonformen Dosierung von Glofitamab; ⁸ Ergebnis für neue Therapie;					Studie / Register	Patientengruppe	Kontrollen	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	ORR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵	NP30179 [4] Dossier	DLBCL, alle	-	Glofitamab	155	40,0	52	4,9	12,6				
Studie / Register	Patientengruppe	Kontrollen	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	ORR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵																		
NP30179 [4] Dossier	DLBCL, alle	-	Glofitamab	155	40,0	52	4,9	12,6																		

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Glofitamab wurde im Juni 2023 von der FDA, im Juli 2023 für die EU zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, 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)
	4. Dossier und Bewertung von Glofitamab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie In dieser Wiederaufnahme des Verfahrens wurde eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Diese beinhaltet: - CAR-T-Zellen, wenn nicht vorher eingesetzt - Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation - bispezifische Antikörper: Epcoritamab, Odronextamab - Antikörperkonjugat: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin / Rituximab, Loncastuximab Tesirin - Tafasitamab + Lenalidomid - Immunchemotherapie, z. B. Gemcitabin / Oxaliplatin / Rituximab (R-GemOx) - nicht-intensive Therapieansätze, jeweils in Kombination mit Best Supportive Care.	In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden: c) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen</u> und d) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</u> Patientengruppe a) Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel, einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, 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)
		Hochdosistherapie mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie bestimmt. Patientengruppe b) Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.
	4. 2. Studien Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase I/II-Studie NP30179. Primärer Endpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf dem Datenschnitt vom 17. Mai 2024. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].	Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie NP30179 vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie NP30179 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Glofitamab als Monotherapie geeignet.

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, 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)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit DLBCL. Die mediane Überlebenszeit lag 12,0 Monaten. Sie hat sich seit dem ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht relevant geändert. Die Überlebensrate lag nach 48 Monaten bei 21,1%.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Glofitamab führte zu einem medianen, progressionsfreien Überleben von 4,9 Monaten. Die PFÜ-Rate flacht im Verlauf ab und zeigt nach 3 Jahren ein Plateau bei etwa 20%.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Die Rate kompletter Remissionen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie lag in der Kohorte des Dossiers bei 40,0%. Die gesamte Ansprechrate lag bei 51,6%.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, 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)
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS erhoben. In der Domäne Fatigue EORTC QLQ-C30 erfuhr etwas mehr als die Hälfte der Patienten (54,1 %) nach einer medianen Dauer von 1,45 Monaten eine relevante Verschlechterung. In den anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine Verschlechterung jeweils bei weniger als der Hälfte der Patienten. Eine relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-LymS wurde für 20,3 % der Patienten beobachtet.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad ≥ 3 lag unter Glofitamab bei 66%. Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Ein Zytokin-Release-Syndrom wurde bei 63-66% in der Primärpublikation beschrieben, abhängig vom verwendeten Diagnose-Instrument. Nach dem aktuellen Dossier trat ein CRS im Grad ≥ 2 bei 21% der Pat. auf. Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ist mit 9,1% dokumentiert.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, 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)
	4. 4. Bericht des G-BA Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den fehlenden Vergleich zur ZVT. Er wurde ohne fachärztliche Expertise und ohne Patientenbeteiligung erstellt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	5. Kombinationstherapie Im ersten Kurs wird Obinutuzumab zur Verminderung der Nebenwirkungsrate eingesetzt. Die Kombinationstherapie erfolgt nicht mit neuen Arzneimitteln.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	6. Diskussion Mit Glofitamab steht ein weiteres Arzneimittel beim rezidierten / refraktären, diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zur Verfügung. Seit dem ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung haben sich die Daten nicht substantiell geändert. Im Kontext der weiteren Zulassungen neuer Arzneimittel beim DLBCL sind folgende Aspekte zu diskutieren: <u>Endpunkte</u>	

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, 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)
	Primärer Studienendpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Das ist für eine explorative Phase I/II-Studie angemessen. Für die Pat. ist das Erreichen einer kompletten Remission in dieser Therapiesituation ein wertvoller Parameter. In der langfristigen Bewertung ist die Überlebens- und damit die potenzielle Heilungsrate entscheidend. Hierzu ist das Erreichen einer kompletten Remission unabdingbar. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass detaillierte Daten zur Postprogressionstherapie im Dossier fehlen. Auch fehlen Daten aus indirekten Vergleichen mit bereits zugelassenen Arzneimitteln in dieser Indikation. Vielversprechend ist ein Plateau des progressionsfreien Überlebens bei etwa 20%. <u>Nebenwirkungen</u> Das Nebenwirkungsspektrum entspricht anderen Arzneimitteln der Immuntherapie mit B-Zell-Antigenen als Therapieziel. Die Raten an Zytokinfreisetzungssyndromen (CRS) und neurologischer Nebenwirkungen (ICANS) liegen unterhalb von Studien zu CAR-T-Zellen. Eine Rolle kann hier die Vortherapie mit Obinutuzumab spielen. In der Zulassungsstudie erhielten alle Pat. eine einmalige Vortherapie mit 1000 mg Obinutuzumab 7 Tage vor der ersten Gabe von Glofitamab. Ziel der Vortherapie ist die Prophylaxe des CRS.	Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie NP30179 vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie NP30179 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Glofitamab als Monotherapie geeignet. Ein Zusatznutzen ist somit für beide Patientengruppen nicht belegt. Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DAG-HSZT, 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)
	Glofitamab ist eine Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL.	

Literaturverzeichnis

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Update 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf)
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
4. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F et al. : Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 387 :2220-2231, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2206913](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Glofitamab (D-1206 + D-1207)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. September 2025
von 12:00 Uhr bis 12:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Riplinger

Herr Dr. Dolezal

Herr Ladinek

Herr Martin

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

Herr Prof. Dr. Chapuy

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Lenz

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

Herr Dr. Finzsch

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

Frau Zumkeller

Herr Gossens

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

Frau Möhlenbrink

Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Dr. Rüb

Herr Gottswinter

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit zwei Anhörungen, die wir nacheinander machen, zweimal Glofitamab als erstes im Anwendungsgebiet rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist. Das ist das Dossier-1206, hier Einsatz in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin. Hier haben wir als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. August 2025, zu der Stellung genommen haben: der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie Deutschland, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences und als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie und zusammen mit der German Lymphoma Alliance, der GLA, und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zu dem Dossier-1207 sage ich schon, wer Stellung genommen hat, damit wir gemeinsam die Anwesenheit abfragen können. Danach werden wir das aber trennen. Hier haben wir auch den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences und Regeneron GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie wiederum gemeinsam mit der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie und die GLA sowie den vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Riplinger, Herr Dr. Dolezal, Herr Ladinek und Herr Martin, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Chapuy und Herr Professor Dr. Wörmann, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Lenz, für Gilead Sciences Herr Dr. Finzsch, für AbbVie Deutschland Frau Zumkeller und Herr Gossens, für Bristol-Myers Squibb Frau Möhlenbrink und Frau MacDonald, für Regeneron Frau Dr. Rüb und Herr Gottswinter sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich schlage vor, wir beginnen mit dem Dossier-1206 in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin, rezidivierendes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist. Wer übernimmt es vom pharmazeutischen Unternehmer, die Einführung zu machen? – Herr Dolezal, bitte.

Herr Dr. Dolezal (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Gelegenheit, heute die für uns zentralen Punkte darlegen zu dürfen. Bevor ich damit beginne, möchte ich gerne meiner Kollegin und meinen Kollegen die Möglichkeit geben, sich persönlich bei Ihnen vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Guten Tag noch einmal von meiner Seite. Selina Riplinger mein Name. Ich bin in den Anhörungen für die medizinischen Fragestellungen zuständig.

Herr Martin (Roche): Guten Tag, Cédric Martin mein Name. Ich bin für die methodischen Aspekte zuständig.

Herr Ladinek (Roche): Guten Tag auch von mir. Mein Name ist Gunter Ladinek, und ich vertrete den Bereich HTA.

Herr Dr. Dolezal (Roche): Danke euch. Kurz zu mir: Mein Name ist Elmar Dolezal, und ich bin Teamleiter im HTA-Bereich bei Roche. – In der heutigen Anhörung sprechen wir über Glofitamab. Glofitamab als Monotherapie steht DLBCL-Patienten ab der dritten Therapielinie bereits seit mehreren Jahren zur Verfügung. Seit Mitte Mai ist es nun auch in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin für Patienten ab der zweiten Therapielinie zugelassen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Die Therapielandschaft beim DLBCL hat sich in den letzten Jahren maßgeblich verändert. So erfolgt die Therapie von rezidierten oder refraktären Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, aber für eine Behandlung mit CAR-T-Zellen infrage kommen, mit kurativer Intention. Doch gerade für Patienten, bei denen CAR-T-Zellen aus medizinischen Gründen nicht angezeigt sind, oder auch für solche, bei denen eine alternative Therapieform bevorzugt wird, besteht weiterhin ein hoher und ungedeckter Bedarf an neuen Behandlungsoptionen mit kurativem Potenzial. Hier setzt Glofitamab an.

Glofitamab ist ein bispezifischer Antikörper, der eine zielgerichtete B-Zell-vermittelte Immunantwort induziert und zeitlich begrenzt verabreicht wird. Die für die Kombinationstherapie pivotal Phase-III-Studie STARGLO konnte ihren primären Endpunkt erreichen und belegte einen signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil.

Im Dossier haben wir die Studienergebnisse der STARGLO differenziert nach Therapielinien dargestellt. Hier konnte unter einer Zweitlinientherapie mit Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin das Risiko für ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes signifikant und klinisch bedeutsam reduziert werden. Dieser bemerkenswerte Vorteil bestätigte sich ebenso für Patienten ab der dritten Therapielinie.

Ergänzend hierzu zeichnen die aktualisierten Ergebnisse der Zulassungsstudie von Glofitamab als Monotherapie ein ähnliches Bild und weisen auf eine anhaltende Krankheitskontrolle selbst bei stark vorbehandelten Patienten hin. Insgesamt zeigte sich ein erwartbares Verträglichkeitsprofil, und es traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Aufgrund des dynamischen Therapieumfeldes entspricht die in der STARGLO verwendete Vergleichstherapie leider nicht den aktuellen zVT-Anforderungen des G-BA. Dies gilt aufgrund des Studiendesigns gleichermaßen für die Zulassungsstudie von Glofitamab als Monotherapie. Auch wenn wir formal keinen Zusatznutzen beanspruchen können, weisen die in beiden Dossiers dargestellten Ergebnisse aber auf ein kuratives Potenzial hin und belegen den relevanten Stellenwert von Glofitamab für die Versorgung von DLBCL-Patienten.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung zur STARGLO erfolgte eine aktualisierte zVT-Bestimmung durch den G-BA. Zentral ist dabei die Annahme, das Anwendungsgebiet und die Studienpopulation von Glofitamab würden CAR-T-Zell-geeignete Patienten nicht umfassen. Wie in unserer Stellungnahme ausführlich dargelegt, schließt das Anwendungsgebiet für Glofitamab aber CAR-T-Zell-geeignete Patienten ein. Eben diese Patienten sehen wir auch in der Studienpopulation der STARGLO abgebildet. Dies geht aus einem Abgleich der Ein- und Ausschlusskriterien der STARGLO mit den Studien ALYCANTE und PILOT hervor und zeigt sich ebenso beim Vergleich von Patientencharakteristika mit weiteren Studien, die CAR-T-Zelltherapien in diesem Anwendungsgebiet untersuchten. Bei der Benennung der Teilpopulation und der zugehörigen zVT sollte das hier vorliegende Anwendungsgebiet von Glofitamab, das CAR-T-Zell-geeignete Patienten umfasst, entsprechend vollumfänglich durch den G-BA berücksichtigt werden. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da Glofitamab auch für diese Patienten eine relevante Therapieoption darstellen kann. – Vielen Dank und wir freuen uns hierzu auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Meine erste Frage geht an die Kliniker und betrifft gleichermaßen das Dossier-1206, also den Einsatz von Glofitamab in der Kombination, wie auch die dritte Linie. Sie schreiben in beiden Fällen in Ihrer Stellungnahme, dass die von uns bestimmte zVT lediglich einzelne Elemente der derzeitigen Empfehlungen für die beiden Anwendungsgebiete beinhaltet und weisen auf weitere Therapieoptionen hin.

Deshalb interessiert uns in beiden Fällen, welche aktuellen Therapiestandards für Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, darstellen oder wie das in der dritten Linie aussieht.

Bei der Anhörung zum Dossier 1206 ist aus unserer Sicht interessant, wie sich diesbezüglich die Vergleichstherapie in der Studie, also Rituximab mit GemOx, einordnen lässt und der Punkt, der am Schluss von Herrn Dr. Dolezal gemacht wurde: Wie sehen Sie die Eignung von Patientinnen und Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, für eine CAR-T-Zelltherapie in der medizinischen Versorgung? Ist das eine relevante Gruppe oder nicht? Ich glaube, das betrifft ein wenig beide Bereiche. Herr Wörmann, ich habe gesehen, Sie haben als Erster die Hand gehoben, und dann würden wir weitergeben. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe aufgezeigt, weil ich nicht gesehen habe, dass sich Herr Lenz gemeldet hat. Der Hintergrund ist derselbe, den wir hier mehrfach diskutiert haben. Eigentlich haben wir nur abgeschrieben, was wir in den letzten Monaten beim DLBCL in der Zweit- und Drittlinientherapie mit Ihnen diskutiert haben, nach den Vortherapien letztlich dadurch getriggert, dass gezeigt wurde, dass in der Zweitlinientherapie die CAR-T- Zellen effektiver als die autologe Stammzelltransplantation sind. Das hat das gesamte Gebiet durcheinandergewirbelt.

Man kann den Firmen keinen Vorwurf machen, dass sie nicht gegen CAR-T-Zellen vergleichen. Aber das ist trotzdem das, was ich in den letzten Anhörungen als historischen Vergleich ansehe. Wenn wir einen Patienten haben, der Oxaliplatin/Gemcitabin bekommen sollte, dann ist jetzt die Kombination mit Glofitamab besser. Aber wir haben keine direkten Vergleiche. Deshalb haben wir in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass es im Moment eine Vielfalt von nebeneinander stehenden Optionen gibt.

Herr Lenz bekommt inzwischen Schmerzensgeld von uns, weil er aktuell schon wieder die Leitlinie aktualisieren und koordinieren muss, was man für was empfiehlt. Deshalb glaube ich, ist es gut, wenn er das noch einmal kurz zusammenfasst, was wir vor wenigen Wochen aktuell gemacht haben, und im Detail darstellt, was ich gerade übergreifend dargestellt habe.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Herr Wörmann hat es schon angedeutet, die Leitlinie entwickelt sich oder spiegelt die Entwicklung wider. Das, was wir vor einigen Jahren noch gemacht haben, ab dem ersten Rezidiv in transplantabel und nicht transplantabel zu unterscheiden, haben wir schon in der aktuellen Leitlinie verlassen, die wir letztes Jahr veröffentlicht haben. Das wird sich auch in der aktuellen Leitlinie weiter spiegeln. Das bedeutet – wir reden jetzt über die nicht transplantablen Patienten –, wenn wir uns das Feld anschauen, dann stellt sich genauso hier wie bei jüngeren Patientinnen und Patienten die Frage, ob sie CAR-fähig sind oder nicht. Wir wissen, nicht transplantabel heißt nicht zwangsläufig, dass man auch nicht CAR-T-Zell-behandelbar ist, sondern im Gegenteil. Wir können CAR-T-Zelltherapien bis ins hohe Alter, und hohes Alter kann wirklich über 80 Jahre sein, durchführen. Wir würden nie einen Patienten über 80 oder über 75 Jahre und in aller Regel zumindest nicht autolog transplantieren.

Das heißt, eine Vergleichstherapie sind aus meiner Sicht in erster Linie die CAR-T-Zellen, weil die erste Frage wäre: Ist dieser ältere Mensch, von dem wir sprechen, der nicht autolog transplantabel ist, auch CAR-T-Zell-fähig? Danach richtet sich die Therapie. Bei CAR-T-Zell-Fähigkeit wären die CAR-T-Zellen das Mittel der Wahl. Sonst hat man zahlreiche unterschiedliche Methoden, die aber auch wieder von der Vortherapie abhängen. Zum Beispiel kann man das Polatuzumab ab dem zweiten Rezidiv einsetzen. Das macht aus meiner Sicht aber nur Sinn, wenn man es nicht in der Erstlinie eingesetzt hat, weil es auch in der

Erstlinie zugelassen ist. Es gibt Tafasitamab - Lenalidomid als weitere zugelassene Therapieoption für diese Patientinnen und Patienten. Das GemOx verschwindet hier aus meiner Sicht. Das hat man zu der Zeit, als die Studie designt wurde, noch für ältere Patientinnen und Patienten, die man nicht transplantabel gesehen hat, eingesetzt. Aber aus meiner Sicht spielt das jetzt im Therapiealgorithmus keine Rolle mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Gibt es von Ihnen, Herr Professor Chapuy, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich glaube, die beiden Vorredner sind noch ganz frisch. Ich habe dem eigentlich nicht viel zuzufügen. Sie haben es super ausgeführt. Ich glaube, die Verwirrung kommt dadurch, dass früher die Einteilung anders war und wir jetzt die Studien sehen, die die damalige Einteilung verwendet haben. Ich würde dem nichts anderes zufügen, aber das so voll unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde der Bänke, IQWiG oder Patientenvertretung. Wer hat Fragen? – Herr Jantschak von der KBV und Herr Kranz vom IQWiG. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe zwei Fragen an die Vertreter der Fachgesellschaften zur Studie STARGLO bzw. zur Interpretation der Daten. Das R-GemOx wurde in der Studie alle 21 Tage gegeben und nicht alle 14 Tage. Ich habe der Literatur genommen, dass R-GemOx eher alle 14 Tage gegeben werden sollte. Wie interpretieren Sie das Outcome der Studie vor dem Hintergrund der möglichen Unterdosierung, die auch im EPAR thematisiert wurde? Es scheint in der Studie eine Effektmodifikation gegeben zu haben, dass scheinbar nur die asiatischen Patienten bzw. die Patienten, die sich außerhalb der westlichen Welt befinden, von dem Wirkstoff in der Studie profitiert haben. Mir ist aufgefallen, dass es im EPAR eine Divergent Opinion gab. Wie interpretieren Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Professor Chapuy hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Sie haben das gut beobachtet. Es gibt prinzipiell zwei unterschiedliche Möglichkeiten, GemOx zu geben. Man muss das immer ein wenig anpassen. Gerade bei nicht hochdosisfähigen älteren Patienten kann man noch das dreiwöchentliche Schema geben. Entscheidend ist, wenn man vor allem den Vergleichsarm und die historischen Vergleiche anschaut, in denen zwei- oder dreiwöchentliche GemOx in der Überlebenskurve sind, sind sie relativ gleich.

Ich glaube, dass kein Fachvertreter, mit dem ich jemals gesprochen habe, davon ausgeht, dass das eher GemOx-unterdosiert ist und deshalb die Studie positiv ist, sondern glauben und sind fest davon überzeugt, dass die Hinzunahme des bispezifischen Antikörpers – das ist ein Therapiewechsel von Chemotherapie auf Immuntherapie – die Verbesserung des Gesamtüberlebens erzeugt hat. Das war zu der ersten Frage zu dem 14- versus dem 21-tägigen und der möglichen Unterdosierung. Das würde ich klar als Statement so nicht unterstützen.

Das Zweite mit der Zwei-zu-eins-Randomisierung: Sie dürfen nicht vergessen, das ist relativ detailliert, aber in der Studie wurde nicht eins zu eins randomisiert, sondern zwei zu eins. Das heißt, die Fallzahlen sind in dem experimentellen Arm ein wenig höher als in dem Kontrollarm. Immer wenn man so etwas macht und das auf geografische Regionen aufteilt, hat man sehr kleine Zahlen. Das heißt, die Analyse, die Sie beschrieben haben, ist nicht gepowert gewesen. Auch in der Multivariablenanalyse hat die sich ziemlich überlebt. Dazu gab es eine Analyse.

Das versteht man natürlich immer. Man würde es lieber anders haben. Aber das sind kleine Fallzahlen, zwei zu eins randomisiert. Wenn man das auf die unterschiedlichen geografischen Regionen aufbricht, hat man, glaube ich, keine Zahlen oder Statistik, die man derzeit hat, um zu belegen, dass dem so sein sollte. Ich glaube, deshalb wird man Real- World-Analysen machen müssen. Aber auch dem kann man, glaube ich, entnehmen, dass zum jetzigen

Zeitpunkt keine Evidenz da ist, dass es nur bei Asiaten oder nur bei Nicht-Asiaten funktionieren sollte.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Vielleicht zwei kurze Anmerkungen zu dem, was Herr Chapuy gesagt hat, was ich alles teile: Wenn wir uns den R-GemOx-Arm im Vergleich zu anderen Studien anschauen, dann müssen wir extrem vorsichtig sein. Dann sieht der eher besser aus als vieles, was zum R-GemOx in der Situation publiziert wurde. Wie gesagt, man muss mit diesen Studienvergleichen sehr vorsichtig sein, weil sich Patientenkollektive unterscheiden. Aber der sieht für mich sogar überraschend gut aus, sodass ich auf keinen Fall davon ausgehen würde, dass die Positivität der Studie dadurch zustande kommt, dass das eine Unterbehandlung der Patientinnen und Patienten war.

Zum zweiten Punkt ist schon relativ viel gesagt worden. Das Einzige, was ich vielleicht noch dazu sagen könnte: Wir haben schon länger Zugriff auf das R-GemOx oder GemOx plus Glofitamab aus der eigenen klinischen Erfahrung. Wir sind in Münster wahrscheinlich das größte Lymphom-Zentrum in Deutschland und haben schon eine Vielzahl von Patienten damit behandelt. Wir sehen ein sehr gutes Ansprechen, auch wenn das kein hartes wissenschaftliches Argument ist, das ist mir völlig klar. Aber wir sehen auch Ansprechen etwa in der Höhe, wie es publiziert wurde. Wie gesagt, das war eine retrospektive Analyse. Da, glaube ich, müssen wir immer vorsichtig sein. Insofern glauben wir aus der Fachgesellschaft heraus, um das zusammenfassend zu sagen, dass auch europäische und insbesondere deutsche Patientinnen und Patienten davon sehr stark profitieren.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur eine kleine Ergänzung mit den Daten: Neben der Gesamtüberlebenszeit schauen wir wegen der Effektivität auch auf Remissionsraten und auf progressionsfreies Überleben. Bei STARGLO zeigt sich eine fast Verdopplung der Remissionsrate. Das könnten wir uns mit einer Modifikation alleine von Rituximab-Gabe nicht vorstellen. Beim progressionsfreien Überleben mit der Hazard Ratio bei 0,4 ist das ein fast dramatischer Effekt. Das spricht für einen echten Effekt und nicht für einen kleinen, modifizierten Effekt aufgrund der Dosierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Jantschak, Frage beantwortet oder haben Sie eine weitere Frage?

Herr Dr. Jantschak: Ja, danke. Ich habe mir die Frage gestellt: Die Studie wurde durch das IQWiG nicht bewertet, weil die zVT nicht adäquat war. Aber ich habe mich gefragt, ob es möglicherweise Unterschiede in den beiden Gruppen zu den Folgetherapien gab, dass die Patienten aus Europa bzw. in Nordamerika vielleicht in der Folge eher noch CAR-T-Zellen bzw. andere modernere Therapien bekommen haben und die in anderen Ländern eher nicht, dass sich das dann auf das OS vielleicht ausgewirkt hat. Aber wie gesagt, die Daten habe ich nicht. Das müsste der pharmazeutische Unternehmer beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe die Hand von Herrn Wörmann. Ist die neu oder alt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist die neue Hand.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir machen gerade eine Umfrage unter den europäischen hämatologischen Gesellschaften. Daran haben sich inzwischen 36 beteiligt, also über die EU hinaus. Die EU ist nicht homogen, auch beim Zugang, was CAR-T-Zellen angeht. Die EU gegen andere würde damit nicht funktionieren. Dann müsste man auf die einzelnen Länder herunterbrechen. Das macht es sehr kompliziert ist. Aber die EU gegen den Rest der Welt kann man im Moment nicht machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – pU, Ergänzung? – Frau Riplinger, bitte.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Zum Punkt der Folgetherapien: Einer Brücke, der man sich hier behelfen kann, ist, dass man sich die Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben, aber auch das Scheitern der Vortherapie anschaut, also das ereignisfreie Überleben EFS. Hier sehen wir sehr deutliche Unterschiede zum Vorteil von Glofitamab/GemOx im Vergleich zu R-GemOx. Das stützt die sehr guten Ergebnisse der Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Wir haben einiges zu den Ergebnissen der Studie STARGLO gehört. Ich habe mich ein wenig gewundert, das klang alles sehr positiv. Die FDA ist zu einer ganz anderen Einschätzung gekommen. Vielleicht könnte der pharmazeutische Unternehmer einmal dazu ausführen, warum die Zulassung in Amerika durch die FDA auf der Basis der Daten der Studie STARGLO verwehrt wurde und warum die EMA hier anders entschieden hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU? – Herr Dolezal, bitte.

Herr Dr. Dolezal (Roche): Ja, es ist korrekt, dass die FDA und die EMA zu unterschiedlichen Bewertungen gekommen sind. Zum einen spiegelt das die Unabhängigkeit dieser Institutionen wider. Das sind Institutionen mit eigenen Verfahren, eigenen Anforderungen und Bewertungsmaßstäben. Teils werden auch leicht unterschiedliche Datenpakete oder statistische Analysen zur finalen Bewertung herangezogen.

In dem betreffenden Kontext war es so, dass der FDA scheinbar zu wenige amerikanische Patienten in die Studie rekrutiert worden sind. Das war eine der Begründungen, warum es hier nicht zu einer Zulassung gekommen ist. Letztlich ist für uns aber die Bewertung der EMA aussagekräftig. Das hat folglich für Europa zu einer Zulassung geführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, haben Sie weitere Punkte?

Herr Dr. Kranz: Ja, ich habe dazu eine Anschlussfrage. Warum haben Sie einen Großteil der Patientinnen und Patienten in Asien rekrutiert und nicht in Amerika und Westeuropa, was sicherlich auch die Zielländer für die Vermarktung des Wirkstoffs Glofitamab sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer sagt dazu etwas? – Frau Riplinger, bitte.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Die Vermarktung ist immer ein globales Ziel. Das Firmenziel ist es, weltweit allen Patienten diese Therapie zur Verfügung zu stellen. Wir müssen auch daran denken, zu welcher Zeit diese Studie gelaufen ist. Die wurde 2020 aufgesetzt, als die Pandemie war. Die asiatischen Länder waren bereits früher wieder in der Normalität angekommen, dass hier Studienzentren wieder geöffnet haben. Das ist einer der Einflüsse, weshalb das in den USA und Europa etwas verzögert kam. Nichtsdestotrotz wurden auch in Europa viele verschiedene Länder mit verschiedenen Zentren eingeschlossen. Das hat in Europa zu der Zulassung geführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Riplinger. – Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich nehme das so zur Kenntnis. Das ist ein Übertragbarkeitsproblem, das bei solchen Rekrutierungen entstehen kann. Vielen Dank.

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

Frau Dr. Schiller: Es wurde kurz angesprochen, dass eine Aktualisierung der Leitlinie in Arbeit ist. Ich wollte die Fachgesellschaft fragen, wann man mit einer Aktualisierung der S3-Leitlinie rechnen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenz, wie lange brauchen Sie?

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Es handelt sich um die Onkopedia-Leitlinie. Die S3-Leitlinie, an der ich beteiligt bin, planen wir gerade, aber die wird sicherlich noch eine Zeit dauern. Die Onkopedia-Leitlinie, die ich federführend leite, wird, würde ich sagen, noch sechs Wochen brauchen. Wir treffen uns am Mittwoch zur hoffentlich finalen Sitzung. Dann wird alles zusammengeschrieben und hoffentlich zügig veröffentlicht. Aber ich würde sagen, etwa sechs Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Frau Schiller, bitte.

Frau Dr. Schiller: Sie haben gesagt, eine Weile wird es noch mit der S3-Leitlinie länger dauern. Reden wir von Jahren, Monaten? Können Sie eine grobe Abschätzung geben?

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Die S3-Leitlinie ist deutlich länger und die aus meiner Sicht deutlich weniger benutzte Leitlinie als die Onkopedia-Leitlinie. Das wird sicherlich noch ein Jahr dauern, weil wir uns bislang noch nicht einmal getroffen und, glaube ich, auch noch keinen ausgemachten Termin haben, wenn ich das richtig erinnere. Das wird noch länger dauern. Ich würde schätzen, wie gesagt, ich bin nicht federführend, ein Jahr wird das schon noch dauern.

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

Frau Dr. Schier: Vielen Dank.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften hinsichtlich des Stellenwertes der Monotherapie und der Kombinationstherapie in der Dritttlinie. Ich habe ein wenig Schwierigkeiten, die beiden Varianten einzuordnen. In der Dritttlinie ist die Monotherapie relativ breit zugelassen. Wir unterscheiden dort für stammzell- bzw. CAR-T-Zell-geeignet und -ungeeignet. Glofitamab plus GemOx ist eingeschränkt für Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Das würde aber bedeuten, dass in der Dritttlinie die eigentlich intensivere Therapie für ein möglicherweise eher eingeschränkteres Kollektiv laut unserer zVT-Systematik infrage kommen würde. Das passt wahrscheinlich nicht zusammen. Das heißt also: Wer sollte in der Dritttlinie Glofitamab plus GemOx bekommen, und wer sollte die Glofitamab-Monotherapie bekommen?

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

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Das ist tatsächlich etwas unübersichtlich. Die bispezifischen Antikörper sind eine tolle neue Waffe in unserem Armamentarium, weil sie einen Wechsel des Therapieprinzips darstellen. Mit klassischer Chemotherapie stimuliert man das eigene Immunsystem. Das ist das Wirkprinzip.

Wir wissen von den unterschiedlichen Anbietern, die bispezifische Antikörper anbieten, dass die Langzeitremissionsrate, die wir durch Einzeltherapie erzeugen können, kleiner ist, als beispielsweise, wenn man das vergleichen würde, indem man eine zweite Substanz dazu gibt. Dazu gibt es viele Studien. Deshalb ist es ein großer Gewinn, dass man mittlerweile die STARGLO-Studie durchgeführt hat, weil man dadurch auch Langzeitremissionen anschaut. Das wird auf jedem Sommerkongress immer neu dargestellt, auch in Zweit- und Dritttlinie. Es erzeugt das erste Mal deutlich höhere Plateaus als die Einzelsubstanz.

Die Toxizität, die Sie beschreiben, die vielleicht den Patienten zugegeben wird, ist vernachlässigbar. In meiner persönlichen Klinik sehen wir sehr viele Lymphom-Patienten, auch hier in Berlin, sicherlich eine der größten Lymphom-Kliniken Deutschlands. Es ist ein großer Zugewinn, die Glofitamab-Gabe mit GemOx geben zu können, weil es ein größeres Spektrum von Patienten zu einer Langzeitremission bringt. Ich glaube, das wäre wichtig zu sagen. Beide sind gut verträglich. Es ist nicht so, dass man sagt, die Patienten, die schlechter oder kränker sind, können nur das eine bekommen.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Sie sprechen aus meiner Sicht einen richtigen Punkt an, den wir beantworten müssen. Ich würde den dahin gehend beantworten, dass die autologe Transplantation in der dritten Linie keine Rolle mehr spielt. Man würde nie, weder leitliniengerecht noch sonst wie einen Patienten, der, sage ich einmal, auf CARs in der zweiten Linie nicht angesprochen hat, mit dem Plan weiter behandeln, ihn zu transplantieren. Insofern werden diese Segmente weich.

Ich verstehe, die Zulassung ist für nicht transplantable Patienten, aber in der klinischen Realität würden wir so einen Patienten, auch wenn er transplantabel ist, aus meiner Sicht eher mit der Kombination GemOx plus Glofitamab behandeln versus Glofitamab alleine. Was Herr Chapuy gesagt hat, ist richtig. Man hat den Eindruck, wie gesagt – da vergleicht man indirekt Studien, das ist gefährlich, und da müssen wir vorsichtig sein – dass die Kombination wirksamer ist. Dann hätte man gegebenenfalls das Ziel, wenn der Patient noch keine CARs erhalten hat, ihn mit CARs zu behandeln oder gegebenenfalls auch allogene zu transplantieren oder zu versuchen, alleine mit Glofi/GemOx kurativ zu behandeln. Aber das Behandlungsziel ist weiter kurativ.

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

Herr Dr. Jantschak: Danke. Es hat sich noch die Frage hinsichtlich des Stellenwertes für die Zweitlinie gegenüber den CAR-T-Zellen ergeben. Es liegen RCT-Daten vor, aber versus autologe Stammzelltransplantation und dann eingeschränkt in Bezug auf das Label Patienten, die innerhalb von zwölf Monaten rezidivieren. Stehen die Patienten, für die der Zusatznutzen der CAR-T-Zellen in der Zweitlinie gezeigt worden ist, außen vor, oder sehen Sie bei denen auch das Glofitamab/GemOx auf einer Ebene?

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Das ist eine sehr schwierige und sehr gute Frage. Ich würde momentan mit den Daten, die verfügbar sind, sagen, dass immer noch die absolut empfohlene Therapie der Wahl die CAR-T-Zellen in der zweiten Linie bei Frühversagen oder Nichtansprechen auf einer Erstlinientherapie ist.

Es ist die Frage, wie kommt man in die CARs? Wir wissen, dass man mit einem ansprechenden Lymphom auf eine Bridging-Therapie besser ist, also bestenfalls nichts mehr da ist, dass das Outcome nach den CARs am besten ist, je weniger Lymphom da ist und es auch weniger Toxizität auftritt.

Dann könnte man sich die Frage stellen, ob man das Glofitamab/GemOx nicht zum Bridging einsetzt. Es kann sein, dass das passieren wird. Ich möchte das nicht proklamieren. Aber wenn man das wertet, CARs versus STARGLO-Regime oder GemOx plus Glofitamab, würden wir immer noch die CARs empfehlen, weil wir dazu die besten Langzeitdaten haben und klar wissen, das ist kurativ. Wir wissen, dass in STARGLO ein Teil der Patienten kurativ ist, aber wir wissen aus meiner Sicht nicht, wie hoch der Prozentsatz ist.

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

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank, die Frage wurde beantwortet.

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

Frau Dr. Holtkamp: Direkt zu dem letzten Thema: Beim multiplen Myelom hat man festgestellt, dass es möglicherweise nicht so eine gute Idee ist, erst bispezifische zu machen und dann CAR-T. Gibt es ein ähnliches Phänomen auch beim Lymphom?

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ich kann kurz antworten. Es gibt kleine Patientenzahlen, aber wir haben keinen Hinweis darauf, dass wir durch eine vorherige Behandlung mit einem bispezifischen Antikörper die Effizienz der CARs reduzieren. Häufig ist es so, dass die großen Zentren, wenn sie einen bispezifischen Antikörper zum Bridging benutzen, dass zuerst die

CAR-T-Zellen apherisiert werden und dann kein negativer Aspekt mehr entstehen kann, weil die CARs schon gewonnen sind.

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

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Nein, es ist genauso, wie es Professor Lenz gerade gesagt hat.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch die Frage: Es war aufgefallen, dass eine relativ hohe Therapieabbruchrate in dem Arm war. Wie ist das zu erklären?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß nicht, ob wir das beantworten müssen oder ob das die Firma eventuell beantworten muss. Wir haben darauf hingewiesen, die Abbruchrate 25 Prozent ist gegenüber 10 bis 12 Prozent im Kontrollarm hoch. Das ist weit höher als das, was wir inzwischen in der Versorgung sehen. Aber ich glaube, das liegt im Wesentlichen daran, dass die, die das bei uns machen, viel Erfahrung damit haben, frühzeitig intervenieren, nie mehr warten, bis es eine Stadium-2-Toxizität gibt, auch im ambulanten Bereich. Ich kenne solche Zahlen nicht und ich glaube, die beiden aus den Großzentren auch ist. Ich glaube, dass es ein Problem der wenigen Erfahrung ist. Aber ich will jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer nicht die Arbeit wegnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Riplinger, bitte.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Alles, was wir aus der deutschen Versorgung wissen, was wir zurückgespiegelt bekommen, ist genau das, was Herr Wörmann sagt. Natürlich ist es eine neuartige Therapie, es ist eine sehr effektive Therapie. Wir wissen derzeit nicht, dass das größere Probleme macht und wir das so weiter erwarten können.

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

Herr Prof. Dr. Chapuy (GLA): Ich wollte noch kurz sagen, man muss den bispezifischen Antikörper absetzen, wenn jemand eine Covid-Infektion bekommt. Da das in der Covid-Pandemie stattgefunden hat und einige Patienten Covid entwickelt haben, müsste der pharmazeutische Unternehmer sagen können, wie viele Patienten wirklich durch Nebenwirkungen oder durch, vielleicht Patient hatte schon abgebrochen – Ich glaube, das müsste man herausarbeiten. Das habe ich jetzt nicht vorbereitet, aber ich glaube, entscheidend ist, ob es eine Therapieverzögerung oder ein Abbruch ist. Ich glaube, das wären Dinge, die man dann sehen muss. Wenn jemand komplett angesprochen, Influenza oder Covid entwickelt hat, wird man es ihm nicht klinisch weitergeben. Ich weiß, dass das bei einigen Patienten in dieser Studie ein Thema war. Ich kann es aber nicht systematisch aufarbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – pU, haben Sie dazu noch eine Ergänzung?

– Ich sehe Frau Riplinger.

Frau Dr. Riplinger (Roche): Ich kann Ihnen die Anzahl an Patienten, aus welchen Gründen der Abbruch durchgeführt wurde, auswendig nicht sagen. Man sieht einen Unterschied in den Prozentzahlen. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass der Unterschied statistisch nicht signifikant ist.

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

Frau Dr. Holtkamp: Das ist ein wesentlicher Punkt. Zu den Nebenwirkungen noch einmal: Es wird unter anderem das Obinutuzumab im Vorfeld eingesetzt. Das soll auch dazu dienen, die Nebenwirkungsraten zu reduzieren. Wir haben beim ersten Verfahren darüber gesprochen. Hat sich das in der Praxis eingependelt oder wie wird damit umgegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? Der pU oder die Kliniker?

– Herr Professor Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ja, das machen wir weiterhin. Das können wir nicht anders machen. Das ist in den Studien so immer durchgeführt worden. Deshalb setzen wir meines Wissens weiterhin immer alle Obinutuzumab ein. So machen wir es, um das CRS bei Glofitamab zu reduzieren.

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

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ja, es ist genauso, wie es Professor Lenz gesagt hat. Wir haben keine andere Option, als es so zu machen, wie es in der Studie vorgegeben ist. Darunter ist es gut verträglich und mitigiert diesen Zytokin-Freisetzungsturm, den man dadurch verhindern will. Das ist gut verträglich. Das ist aus meiner Sicht kein zentrales Problem.

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

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe nachgefragt, weil es eine Diskussion um den Off-Label-Use gab. Aber wenn es kein Problem ist, und das verstehe ich jetzt so, dann ist es gut.

Eine letzte Frage: Es gibt in diesem Anwendungsgebiet noch andere bispezifische Antikörper und ein ADC. Wir haben viel darüber gesprochen, wie sich das zu den CAR-T-Zellen verhält. Wie ist der Stellenwert im Verhältnis zu den anderen bispezifischen Antikörpern und dem ADC? Ich meine Loncastuximab.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Das ist völlig richtig. Wenn wir über die Monosubstanz nachdenken, also Einsatz von Glofitamab, gibt es ab der dritten Linie zwei Alternativen an bispezifischen Antikörpern, Epcoritamab und Odronextamab. Odronextamab ist seit August erhältlich. Ich denke, dadurch, dass es deutlich längere Verfügbarkeiten gibt, werden Glofitamab und Epcoritamab in vielen Kliniken viel eingesetzt. Ich kann nicht sagen, was präferenziell eingesetzt wird. Ich denke, es gibt Vor- und Nachteile von den Substanzen. Aber in der Wirksamkeit und Verträglichkeit scheinen sie sehr ähnlich verträglich zu sein.

Wenn man über das Loncastuximab nachdenkt, das ist eine wirksamere Substanz als Monosubstanz, ebenfalls ab der dritten Linie, hat aber eine niedrigere Rate von den Daten an kompletten Remissionen, nämlich nur 25 Prozent versus etwa 40 Prozent der bispezifischen Antikörper. Da Kuration auch in diesem Setting das Ziel ist, und für eine Kuration brauchen Sie eine komplette Remission, ist eigentlich die Empfehlung, zuerst die bispezifischen Antikörper einzusetzen. In Zukunft, denke ich, wird es auf Kombinationen von ADC und bispezifischen herauslaufen, aber das ist in der Zukunft der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage dazu. Nach welchen Kriterien entscheiden Sie, welcher bispezifische eingesetzt wird?

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Das ist eine persönliche Frage. Die kann Herr Chapuy gleich auch beantworten. Offen gesagt wissen wir nicht, welcher besser ist. Wir setzen im Augenblick noch beide ein, Glofitamab und Epcoritamab. Manchmal möchte man vielleicht schneller in eine Dosis kommen. Wenn der Patient eine stärkere Proliferation hat, dann setzen wir eher Glofitamab ein, weil man das Ramp-Up schneller durchführen kann. Manchmal gibt es Gründe, dass der Patient eher subkutan appliziert werden will oder die Applikation subkutan durchgeführt werden soll. Dann nimmt man eher das Epcoritamab, sodass das in meiner Klinik etwa, ich würde sagen, 50 zu 50 ist. Das Odronextamab haben wir bislang noch nicht eingesetzt, weil es, wie gesagt, der bispezifische Antikörper ist, der als letztes zugelassen wurde und relativ lange nicht erhältlich war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Herr Professor Chapuy, ist das bei Ihnen ähnlich?

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Genau. Das muss man mit den Patientinnen und Patienten besprechen. Es sind die zwei Unterschiede, die Effizienz ist ungefähr gleich. Das eine ist eine Dauertherapie, das andere eine zeitlich limitierte Therapie. Nur vielleicht ergänzend zu den zwei unterschiedlichen Applikationsarten: Das hat Herr Professor Lenz gerade gesagt. Die zwei nehmen sich nicht so viel. Man muss die Dinge offen mit dem Patienten besprechen. Die Ansprechraten sind vergleichbar. Das eine ist nach zwölf Gaben zu Ende. Manche Patienten finden das besser und sagen, dann nehme ich lieber die i.v.-Gabe, aber zeitlich limitiert. Die anderen sagen, subkutan geht es schneller und ich nehme das, was ich angesprochen habe, auch gern länger. Das muss man offen mit denen besprechen. Aber es ist genauso, wie es Professor Lenz gesagt hat.

Das Odronextamab hat eine sehr junge Zulassung, die noch nicht so viel Erfahrungsschatz und ehrlicherweise eine längere Aufsättigung hat. Man muss schauen, wie gut sich das umsetzt. Das Loncastuximab ist nach den bispezifischen Antikörpern nachrangig zu bewerten.

Das andere, was, glaube ich, noch kommt, um zu dem Verfahren zurückzuführen, bei dem wir jetzt sind: Wir verwenden in dieser Indikation zunehmend mehr die Kombination mit einer Prise Chemotherapie, also dem STARGLO-Konzept. Das ist etwas, was wir zum jetzigen Zeitpunkt noch häufiger geben als die Einzelsubstanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich sehe Nicken bei Herrn Lenz mit der Prise Chemo. Das habe ich noch nie gehört, eine Prise Chemo noch dazu. Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. Das ist sehr hilfreich.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Rückfrage zu der Prise Chemo. Ist das dann GemOx? – Okay, ich sehe Nicken.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ja, das war genau so gemeint. Um spezifisch zu sein, eine STARGLO-analoge Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, die Frage wurde beantwortet. Ich habe noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Jantschak: Wird der Wirkstoff in Kombination mit GemOx stationär angewendet oder geht das auch ambulant?

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich würde anfangen: Man muss immer sehen, in welchem Kontext ein Patient oder eine Patientin zu einem kommt. Meistens haben die im Rezidiv Beschwerden, sodass man meistens die Therapieeinleitung stationär macht, wobei das nicht obligat notwendig ist. Ich bin selber LKP von der Studie, die das ambulant testet. Man kann bispezifische Antikörper komplett ambulant geben. Aber de facto ist es gerade am Anfang üblich, dass man bispezifische stationär anfängt zu behandeln, beim Glofitamab. Beim Epcoritamab ist es so, weil die etwas anders aufgesättigt werden, kommen die typischen Nebenwirkungen erst mit der dritten Gabe, sodass man dort zu einem anderen Zeitpunkt hospitalisiert.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ja. Ich habe nicht mehr so viel dazu. Wir machen es persönlich so, dass wir bei der ersten Gabe des bispezifischen Antikörpers alle stationär aufnehmen, sodass wir bei uns obligat stationär beginnen, obwohl man es vielleicht nicht müsste. Aber wir haben

damit sehr gute Erfahrungen gemacht. Bei guter Verträglichkeit gehen wir, und das war bislang immer der Fall, in ambulant Setting über.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann können wir an der Stelle die Anhörung beenden. Ich gebe dem pU die Möglichkeit, die Anhörung zusammenzufassen. Herr Dolezal, bitte.

Herr Dr. Dolezal (Roche): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke schön für die Fragen und die sehr lebendigen Diskussionen in den letzten 45 Minuten. Was von allem Besprochenen bleibt und was wir am Ende der Diskussion noch einmal hervorheben möchten, ist: Hinsichtlich des Anwendungsgebiets von Glofitamab haben wir eingangs und im Verlauf der Anhörung dargelegt, dass dieses auch Patienten umfasst, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Die Nichteignung für eine autologe Stammzelltransplantation ist nicht gleichbedeutend mit einer Nichteignung für CAR-T-Zelltherapie. Dies wurde seitens der medizinischen Experten genauso bestätigt.

Ebenso zeigt ein Vergleich der Ein- und Ausschlusskriterien mit anderen Studien in diesem Anwendungsgebiet, dass die Studienpopulation CAR-T-Zell-fähige Patienten umfasst. Bei der Benennung der Teilpopulation und der zugehörigen zVT sollte dies entsprechend vollumfänglich berücksichtigt werden. Aus der klinischen Praxis haben wir zudem Stimmen gehört, die die hohen Ansprechraten, das Auftreten von Langzeitremission und damit ein kuratives Potenzial unter dem Regime der STARGLO hervorgehoben haben. Dabei wurde das Therapieregime als eine willkommene und fortschrittliche Therapieoption bezeichnet.

Zusammenfassend belegen die Studienergebnisse den hohen Stellenwert von Glofitamab als Mono- und Kombinationstherapie für die Versorgung von vorbehandelten DLBCL-Patienten, wodurch die Grundlage für eine anhaltende Krankheitskontrolle gelegt werden kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Dolezal, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Herrn Professor Lenz, Herrn Professor Chapuy und Herrn Professor Wörmann. Wir werden das diskutieren, das ist klar. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:50 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-109-z Glofitamab

Stand: Mai 2025

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

Glofitamab

[rezidivierendes oder refraktäres DLBCL; nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Strahlentherapie
- Stammzelltransplantation

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

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

- Epcoritamab (Beschluss vom 17.04.2025)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 15. Februar 2024)
- Glofitamab (Beschluss vom 1. Februar 2024)
- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21. Dezember 2023)
- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand 7. Dezember 2022:

- § 4 - Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden

Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind:

Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche
II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glofitamab L01FX28 Columvi	Indikation laut Zulassung: Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.
Antineoplastische Mittel	
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 generisch	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

Ifosfamid L01AA06 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.
Melphalan L01AA03 Phelinun	Hochdosiertes PHELINUN, das als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln und/oder einer Ganzkörperbestrahlung angewendet wird, wird angewendet bei Behandlung von: - [...] malignen Lymphomen (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom),
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Pixantron L01DB11 Pixuvri ¹	Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen.
Trofosfamid L01AA07 generisch	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Vindesin L01CA03 generisch	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)
Glucocorticoide	

¹ Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM®	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata [...]"
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	
Polatuzumab Vedotin L01FX14 Polivy	Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.
Loncastuximab tesirine L01FX22 Zynlonta	Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell- Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.
Monoklonale Antikörper	
Glofitamab L01FX28 Columvi	Columvi in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.
Rituximab L01XC02 MabThera	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.

Tafasitamab L01FX12 Minjuvi	MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.
Epcoritamab L01FX27 Tepkinly	Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.
Odronextamab L01FX34 Ordspono	Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.
CAR-T-Zell-Therapien	
Axicabtagen- Ciloleucel L01XL03 Yescarta	Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.
Tisagenlecleucel L01XL04. Kymriah	Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
Lisocabtagen maraleucel L01XL08 Breyanzi	Breyanzi wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-315-z (Glofitamab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. Oktober 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse	6
3.1 Cochrane Reviews	6
3.2 Systematische Reviews	15
3.3 Leitlinien	26
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	35
Referenzen	38

Abkürzungsverzeichnis

(A)SCT	(autologous) stem cell transplantation
AE	Adverse Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAR	Chimeric antigen receptor
CR	Complete response
CRS	Cytokine release syndrome
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
EFS	Event-free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal centre B-cell
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HGBL	High-grade B-cell lymphoma
HR	Hazard Ratio
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LBCL	Large B-cell lymphoma
LoE	Level of Evidence
NE	Neurological events
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression-free Survival
PMB(C)L	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
QOL	Quality of Life
R/R	Relapsed/Refractory
RR	Relatives Risiko
SAE	Severe Adverse Events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC	standard of care

TRIP Turn Research into Practice Database
WHO World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

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 diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und chronisch lymphatischer Leukämie 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.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum für die Recherche nach DLBCL wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.07.2024 abgeschlossen. Die Erstrecherche nach CLL wurde am 24.10.2023 durchgeführt, die folgende am 10.07.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategien inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben 1513 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherchen bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ernst M et al., 2021 [3].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- people with r/r DLBCL

Intervention/Komparator:

- Intervention: CAR T-cell therapy
- Comparison: not applicable; studies with either a single arm or multiple arms of CAR T-cell therapy without a control group only

Endpunkte:

- OS; QOL; AE; SAE; CRS; PFS; CR

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE and Embase
- until September 11th, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13

Charakteristika der Population/Studien:

Table 2. Main study characteristics

Characteristic\study ID	Beider 2019	Chang 2015	Hi- raya- ma 2019	JULIET	Kochen- derfer 2017	PLAT- FORM	Sang 2020	Schuster 2017	Tong 2020	TRANS- CEND-NHL-002	Ying 2019	ZUMA-1	ZU- MA-6
Arms	Single	Single	Single	Single	Par- allel (vary- ing doses)	Par- allel (vary- ing dos- es and com- bina- tions with other agents)	Single	Single	Single	Parallel (varying doses)	Single	Single	Single
Phase	1b/2	1/2	1/2	2	1/2	1/2 (data for 1 only)	2	2a	1/2a	1	1	1/2	1
Centre	Single	Multi	Single	Multi	Single	Multi	Single	Single	Single	Multi	Multi	Multi	Multi
Location	Israel	China	USA	Australia, Austria, Canada, France, Germany, Italy, Japan, Nether- lands Nor- way, USA	USA	USA	China	USA	China	USA	China	Israel, USA	USA
Target	CD19	CD19	CD19	CD19	CD19	CD19	CD19 and CD20	CD19	CD19 and CD 20	CD19	CD19	CD19	CD19
Infusions	1	1-3	1	1	1	1	1	1	1	1-2	1	1	1

Table 2. Main study characteristics (Continued)

Dose CAR T-cells (median if not otherwise specified)	1 x 106/kg	Range 0.45-4.59 x 106/kg	2 x 106/kg	3 x 108 (range 0.1-6 x)	Reduced from 5 to 1 x 106/kg during study	50 or 100 x 106	CD19: 1 x 106/kg (range 0.2-4 x) CD20: 1 x 106/kg (range 0.1-4 x)	5.79 x 106/kg (range 3.08-8.87 x)	Range 1-6 x 106/kg	50 (in 1-2 doses), 100 or 150 x 106	2 x 106/kg	2 x 106/kg	2 x 106/kg
Co-interventions	None	None	None	None	None	Durvalumab	None	None	None	None	None	None	Atezolizumab
Type and dose of induction chemotherapy	Flu 25 mg/m ² for 3 days Cyc 900 mg/m ² for 1 day	Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 250 mg/m ² for 3 days	Flu 25/30 mg/m ² for 3/3 days Cyc 30-500 mg/m ² for 1/3 days	Flu 25 mg/m ² for 3 days and Cyc 250 mg/m ² for 3 days or Ben-damustine 90 mg/m ² (in lieu of Cyc) for 2 days	Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 300 mg/m ² for 3 days	Flu for 3 days (dose NR) Cyc for 3 days (dose NR)	n = 19: Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 750 mg/m ² for 1 day n = 2: Ifos-famide 2 g for 3 days	n = 14 (DLBCL subgroup): Hyperfractionated Cyc 1.8 gm/m ² (n = 6), Modified EPOCH incl. Cyc 750 mg/m ² (n = 2), Cyc 1 gm/m ² (n = 2), Ben-damustine 90 mg/m ² for 2 days (n = 2), Radiation therapy + Cyc 750 mg/m ² (n = 1), Infusional etoposide + bolus Cyc incl. Cyc 750 mg/m ² (n = 1)	Flu 20-30 mg/m ² for 3 days Cyc 20-30 mg/m ² divided over 3 days with or without doxorubicin liposome 10 mg/m ² for 1 day	Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 300 mg/m ² for 3 days	Flu 25 mg/m ² for 3 days Cyc 250 mg/m ² for 3 days	Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 500 mg/m ² for 3 days	Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 500 mg/m ² for 3 days
Participants enrolled	18 ^b	NR	65 (203 according to CT.gov)	165 (by May 2018)	NR (43 according to CT.gov)	18 (recruitment ongoing)	25	38 (63 according to CT.gov)	33 (100 according to CT.gov)	344	32	119 across phase 1 and 2 (307)	12 for phase 1 (37 according to CT.gov)

Table 2. Main study characteristics (Continued)

												accord- ing to CT.gov)	ing to CT.gov across phase 1 and 2)
Partici- pants re- ceiving CAR T-cells ^a	18 ^b	NR	48	111	22	15	21	28	28	269 (294 total, 25 receiving non-con- forming product)	32	108 across phase 1 and 2	12
Partici- pants eval- uated	18	13	47	93	22	11	21	28	28	256	29	101 for phase 2	12
Proportion of en- rolled par- ticipants receiving CAR T-cells ^a	Un- clear ^b	Un- clear	48/65 (74%)	111/165 (67%)	Un- clear	15/18 (83%)	21/25 (84%)	28/38 (74%)	28/33 (85%)	269/344 (78%); 294/344 (85%) in- cluding those re- ceiving a non-con- forming product	32/32 (100%)	108/119 (91%) for phase 1 and 2	12/12 (100%) for phase 1
Proportion of en- rolled par- ticipants evaluated	Un- clear ^b	Un- clear	47/65 (72%)	93/165 (56%)	Un- clear	11/18 (61%)	21/25 (84%)	28/38 (74%)	28/33 (85%)	256/344 (74%)	29/32 (91%)	108/119 (91%) for phase 1 and 2	12/12 (100%) for phase 1

CT.gov = Clinicaltrials.gov

Cyc = cyclophosphamide

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma

EPOCH = etoposide, prednisolone, oncovin, cyclophosphamide, and hydroxydaunorubicin

Flu = fludarabine

NR = not reported

^a The numbers of participants refer to efficacy data retrieved from the primary publication and may include participants with conditions other than r/r DLBCL.

^b According to a secondary publication, this study enrolled 93 participants, of whom 90 received CAR T-cells including 37 participants with DLBCL whereas, in the primary publication we used to retrieve efficacy data from, only 18 participants with DLBCL were enrolled, of whom all received CAR T-cells and were evaluated.

Table 3. Main participant characteristics

Char- acteris- tic\study ID	Beider 2019	Chang 2015	Hirayama 2019	JULIET	Kochen- derfer 2017	PLAT- FORM	Sang 2020	Schuster 2017	Tong 2020	TRANS- CEND-NHL- 2019	Ying 2019	ZUMA-1	ZU- MA-6
Popula- tion^a (propor- tion of partic- ipants with DLB- CL, type of DLBCL and oth- er condi- tions if re- ported)	n = 18 evalu- ated, n = 17 (94%) DLBCL Type of DLBCL NR	n = 13 evalu- ated, n = 12 (92%) DLBCL Type of DLBCL NR	n = 48 re- ceiving CAR T-cells (n = 28 (58%) DL- BCL (n = 18 DLBCL NOS, n = 10 DLBCL TF from in- dolent)) n = 47 evaluated, n = 27-28 (56-58%) DLBCL (ex- act num- ber un- clear)	n = 111 receiv- ing CAR T-cells, (n = 109 (98%) DLBCL, n = 88 DLBCL NOS, n = 21 DLBCL TF from follicu- lar lym- phoma)	n = 22 re- ceiving CAR T- cells, n = 19 (86%) DLBCL, n = 2 follic- ular lym- phoma, n = 1 mantle cell lym- phoma) n = 22 evalu- ated, NOS: n = 13, TF follicu- lar lym- phoma: n = 3, PM- BCL: n = 2, TF from CLL: n = 1	n = 11 evalu- ated, n = 10 (91%) DLBCL Type of DLBCL NR	n = 21 evalu- ated, n = 21 (100%) (DLB- CL (n = 15 re- fracto- ry DLB- CL)	n = 28 evaluated, n = 14 (50%) DLBCL DLBCL participants with performed im- mune-histochem- ical studies (n = 12): Relapsed and refractory germi- nal-centre DLBCL (n = 7); non-germi- nal-centre DLBCL (n = 5 Refractory DLBCL: 12/14 (86%)	n = 28 evalu- ated, n = 16 (57%) DLBCL Type of DLBCL NR	n = 256 evalu- ated, n = 206 (80%) DLBCL; n = 131 DLBCL NOS, n = 57 DLBCL TF from FLL, n = 18 DL- BCL TF from other in- dolent NHL sub- types	n = 29 evalu- ated, n = 20 (69%) DLBCL Type of DLBCL: NR	n = 108 receiv- ing CAR T-cells across phase 1 and 2; n = 77 DL- BCL in phase 2 n = 101 evalu- ated in phase 2; n = 77 (76%) DLBCL Type of DLBCL: Non-ger- minal- centre DLBCL	n = 12 evalu- ated, n = 12 (100%) DLBCL Type of DLBCL NR
Age in years (median and/or range if reported)	40.5 (23-70) (n = 18)	38 (9-61) (n = 12)	58.5 (n = 48)	56 (22-76) (n = 111)	53 (26-67) (n = 19)	53-78 (n = 11)	55 (23-72) (n = 21)	58 (25-77) (n = 14)	≥ 60: 7/28 (25%)	63 (54-70) (n = 269)	52 (29-68) (n = 32)	58 (n = 101)	55 (30-66) (n = 12)

Table 3. Main participant characteristics (Continued)

Sex (male/total)	NR	NR	35/48 (73%)	60/93 (65%)	NR	7/11 (64%)	13/21 (62%)	11/14 (79%)	11/28 (39%)	174/269 (65%)	24/32 (75%)	73/108 (68%)	NR
Previous SCT (DL-BCL subgroup if reported)	NR	NR	autoSCT: 16/48 (33%) alloSCT: 4/48 (8%) autoSCT and alloSCT: 3/48 (6%)	autoSCT: 54/111 (49%) alloSCT: 0/111 (0%)	autoSCT: 5/19 (26%) alloSCT: NR	NR	autoSCT: 1/21 (5%) alloSCT: NR	autoSCT: 7/14 (50%) alloSCT: 0/14 (0%)	autoSCT: NR alloSCT: 5/28 (18%)	autoSCT: 90/269 (33%) alloSCT: 9/269 (3%)	autoSCT: 1/10 (10%) alloSCT: NR	autoSCT: 16/81 (21%) alloSCT: NR	NR
Previous lines of treatment (median and/or range if reported)	NR	NR	Median: 4 (1-11) (n = 48)	1: 5/111 (5%); 2: 49/111 (44%); 3: 34/111 (31%); 4-6: 23/111 (20%)	Median: 4 (2-7) (n = 19)	NR	Median: 3 (1-6) (n = 21)	Median: 3 (1-8) (n = 14)	≤ 2: 6/28 (21%); 3-5: 15/23 (54%); ≥ 6: 7/23 (25%)	Median: 3 (n = 269)	Median: 4 (2-7) (n = 32)	Median: 3 (n = 108)	NR

alloSCT = allogeneic stem-cell transplantation
 autoSCT = autologous stem-cell transplantation
 CT.gov = Clinicaltrials.gov
 DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma
 NOS = not otherwise specified
 NR = not reported
 SCT = stem-cell transplantation
 TF = transformed

^a Due to heterogeneous reporting of the composed sample including participants with conditions other than r/r DLBCL, the number of participants separated by condition is reported for participants receiving CAR T-cells, for participants evaluated, or both.

Qualität der Studien:

	Representative study group (selection bias)	Complete outcome assessment/follow-up (attrition bias): OS	Complete outcome assessment/follow-up (attrition bias): Response (PFS, ORR, CR, PR)	Complete outcome assessment/follow-up (attrition bias): QoL	Complete outcome assessment/follow-up (attrition bias): AEs	Outcome assessors blinded to investigated determinant (detection bias): Objective (OS)	Outcome assessors blinded to investigated determinant (detection bias): Investigator-assessed (PFS, ORR, CR, PR, AEs)	Outcome assessors blinded to investigated determinant (detection bias): Patient-reported (QoL)	Important prognostic factors or follow-up taken adequately into account (confounding)	Well-defined study group (reporting bias)	Well-defined follow-up (reporting bias)	Well-defined outcome (reporting bias): OS	Well-defined outcome (reporting bias): Response (PFS, ORR, CR, PR)	Well-defined outcome (reporting bias): QoL	Well-defined outcome (reporting bias): AEs	Well-defined risk estimates (analyses)
Beider 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chang 2015	?	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hirayama 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
JULIET	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kochenderfer 2017	?	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PLATFORM	?	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sang 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schuster 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sang 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schuster 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tong 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TRANSCEND-NHL-001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ying 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ZUMA-1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ZUMA-6	+	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+



Studienergebnisse:

Outcomes	Impact	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
Overall survival (follow-up: range 6 months to 24 months ^{a)})	Overall survival was reported by eight uncontrolled studies. Four studies reported survival rates at 12 months which ranged between 48% and 59%, and one study reported an overall survival rate of 50.5% at 24 months.	567 (8 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2}
Quality of life (assessed with EQ-5D-5L VAS or FACT-Lym; follow-up: range 1 month to 18 months)	Two uncontrolled studies including 294 participants at baseline and 59 participants at the longest follow-up described improvements of quality of life over time; One study (186 participants at baseline, 38 participants evaluated at 12 months of follow-up) reported an increase in EQ-5D-5L VAS scores (indicating improvement); One study (108 participants at baseline, 21 participants evaluated at 18 months of follow-up) reported an increase in FACT-Lym total scores (indicating improvement).	294 (2 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2}
Any adverse events (follow-up: any time after CAR T-cell infusion)	Five uncontrolled studies reported the occurrence of adverse events among participants, ranging between 99-100% for any grade adverse events and 68-98% for adverse events grade ≥ 3.	550 (5 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2 3}
Any serious adverse events (follow-up: any time after CAR T-cell infusion)	In three uncontrolled studies, 56% to 68% of participants experienced serious adverse events while, in one uncontrolled study, no serious adverse events occurred.	281 (4 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2 3}
Cytokine release syndrome (follow-up: any time after CAR T-cell infusion)	Various grading criteria were used in 11 uncontrolled studies which reported the occurrence of cytokine release syndrome (CRS). Five studies reported between 42% and 100% of participants experiencing CRS according to criteria described in Lee 2014 .	675 (11 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2 3}
Progression-free survival (follow-up: range 4 months to 18 months ^{a)})	Nine uncontrolled studies reported results on progression-free survival, disease-free survival or relapse-free survival at any time of follow-up. 12-month progression-free survival rates were reported by four studies and ranged between 44% and 75%. In one study, relapse-free survival remained at a rate of 64% at both 12, and 18 months.	575 (9 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2}
Complete response (follow-up: range 1 month to 6 months ^{a)})	All of the 13 uncontrolled studies provided data on complete response rates. At six months, three studies reported complete response rates between 40% and 45%.	620 (13 observational studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

EQ-5D-5L VAS = EuroQol 5-Dimension 5-Level visual analogue scale

FACT-Lym = Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma

¹ The overall risk of bias was judged to be high for all studies (downgraded by 1 point for risk of bias).

² None of the included studies had a control group and effect estimates could not be calculated (downgraded by 1 point for imprecision).

³ Duration of follow-up varied substantially (downgraded by 1 point for inconsistency).

For all outcomes, our assessment of the certainty of the evidence started with "low certainty" as we only included observational studies.

^a Due to various follow-up times in the included studies, we included time point-specific outcome data in the summary of findings table only.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

Eigentlich geringe Relevanz, da es keinen Vergleich gibt. Aufgrund der geringen Anzahl relevanter Publikationen und der hohen Qualität von CRs wurde das Review trotzdem eingeschlossen.

3.2 Systematische Reviews

Oluwole OO et al., 2024 [6].

Network meta-analysis of CAR T-Cell therapy for the treatment of 3L+ R/R LBCL after using published comparative studies

Fragestellung

our aim was to identify all comparative studies of CAR T-cell therapies and salvage chemotherapy through a systematic literature review, and, where feasible, to provide a more robust evaluation of comparative efficacy and safety using an anchored network meta-analysis (NMA)

Methodik

Population:

- patients with relapsed/refractory DLBCL

Intervention:

- Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)
- Tisagenlecleucel (Kymriah)
- Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)

Komparator:

- Salvage chemotherapy
- Standard of care
- Any of the above

Endpunkte:

- OS; PFS; ORR; CR; CRS; NE

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase and Medline via Ovid
- inception - 16 January 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality and risk of bias assessments were conducted using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for cohort studies
- NMA: As there were closed loops in the extended network, inconsistency was assessed using node splitting.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8
- a total of 3 studies were included in the primary evidence base
- with an additional 5 studies included in the extended network

Charakteristika der Population/Studien:

Table S4: Study mapping of the systematic literature review base

Study	Author	Title	Year
MAIC; Summary level tisa-cel (JULIET) vs IPD for liso-cel (TRANSCEND)	Cartron et al ⁵	Matching-adjusted indirect treatment comparison of chimeric antigen receptor t-cell therapies for third-line or later treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Lisocabtagene maraleucel versus tisagenlecleucel	2022
MAIC; Summary-level axi-cel (ZUMA-1) vs IPD for liso-cel (TRANSCEND-NHL-001)	Maloney et al ⁶	Matching-adjusted indirect treatment comparison of liso-cel versus axi-cel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma	2021
	Maloney et al ⁷	Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) vs axicabtagene ciloleucel (axi-cel) and tisagenlecleucel in relapsed/refractory (r/r) large b-cell lymphoma (LBCL)	2020
Propensity; IPD for tisa-cel (JULIET) vs IPD for SOC (CORAL)	Maziars et al ⁸	Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma	2022
	Moradi-Lakeh et al ⁹	Cost-effectiveness of tisagenlecleucel in paediatric acute lymphoblastic leukaemia (pALL) and adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in Switzerland	2021
Propensity; IPD for axi-cel (ZUMA-1) vs IPD for salvage (SCHOLAR-1)	Neelapu et al ¹⁰	Comparison of 2-year outcomes with CAR-T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma	2021
	Neelapu et al ¹¹	A comparison of two-year outcomes in zuma-1 (axicabtagene ciloleucel) and SCHOLAR-1 in patients with refractory large b cell lymphoma	2019
	Neelapu et al ¹²	A comparison of one-year outcomes in ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel) and SCHOLAR-1 in patients with refractory, aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL)	2017
	Gisselbrecht et al ¹³	A comparison of one-year outcomes in patients with refractory large b cell lymphoma from ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel) and SCHOLAR-1	2018
MAIC; IPD for axi-cel (ZUMA-1) vs population tisa-cel (JULIET)	Oluwole et al ¹⁴	Pcn445 indirect treatment comparison of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus tisagenlecleucel (tisa-cel) in relapsed/refractory large B cell lymphoma (r-LBCL)	2019
	Oluwole et al ¹⁵	Comparing efficacy, safety, and preinfusion period of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel in relapsed/refractory large b cell lymphoma	2020
MAIC; IPD for axi-cel (ZUMA-1) vs aggregate level liso-cel (TRANSCEND-NHL-001)	Oluwole et al ¹⁶	Matching-adjusted indirect comparison of axi-cel and liso-cel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma	2022
	Oluwole et al ¹⁷	Abcl-289: Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) and lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed or refractory (r/r) large b-cell lymphoma (LBCL) after two or more prior lines of therapy	2021
MAIC; IPD for liso-cel (TRANSCEND) vs summary-level salvage (SCHOLAR-1)	Salles et al ¹⁸	Indirect treatment comparison of liso-cel vs. Salvage chemotherapy in diffuse large b-cell lymphoma: TRANSCEND vs. SCHOLAR-1	2021
MAIC; IPD for tisa-cel (JULIET) vs summary-level liso-cel (TRANSCEND)	Schuster et al ¹⁹	Comparative efficacy of tisagenlecleucel and lisocabtagene maraleucel among adults with relapsed/refractory large b-cell lymphomas: An indirect treatment comparison	2022
	Schuster et al ²⁰	Abcl-166: Tisagenlecleucel and lisocabtagene maraleucel: Comparative efficacy in patients with relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma	2021
	Maziars et al ²¹	Comparative efficacy of tisagenlecleucel (tisa-cel) and lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma (r/r DLBCL)	2021
	Kersten et al ²²	Comparative efficacy of tisagenlecleucel (tisa-cel) and lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients with relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma (r/r DLBCL)	2021

DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; IPD, individual patient data; LBCL, large B-cell lymphoma; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; r/r, relapsed/refractory

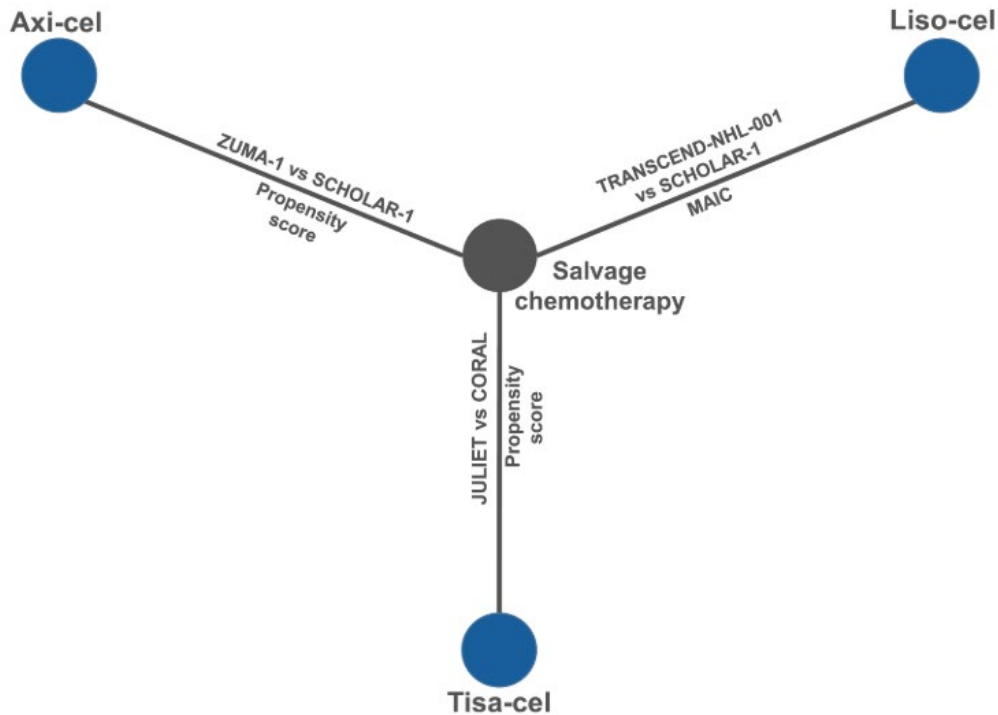
Qualität der Studien:

Table S5: Newcastle-Ottawa quality assessment of included MAICs

Study comparison	Treatment comparison	Selection (up to ****)	Comparability (up to **)	Outcomes (up to ***)
Historical evidence base				
ZUMA-1 IPD vs SCHOLAR-1 IPD (Propensity score)	Axi-cel vs SoC	****	**	***
TRANSCEND-NHL-001 IPD vs SCHOLAR-1 summary (MAIC)	Liso-cel vs SoC	***	*	***
JULIET IPD vs CORAL IPD (Propensity score)	Tisa-cel vs SoC	****	*	***
Extended evidence base				
ZUMA-1 IPD vs TRANSCEND- NHL-001 summary (MAIC)	Axi-cel vs Liso-cel	***	**	***
TRANSCEND-NHL-001 IPD vs ZUMA-1 summary (MAIC)	Liso-cel vs Axi-cel	***	*	**
JULIET IPD vs TRANSCEND- NHL-001 summary (MAIC)	Tisa-cel vs Liso-cel	***	**	***
TRANSCEND-NHL-001 IPD vs JULIET summary (MAIC)	Liso-cel vs Tisa-cel	***	*	***
ZUMA-1 IPD vs JULIET summary (MAIC)	Axi-cel vs Tisa-cel	***	**	***

Studienergebnisse:

(a)



(b)

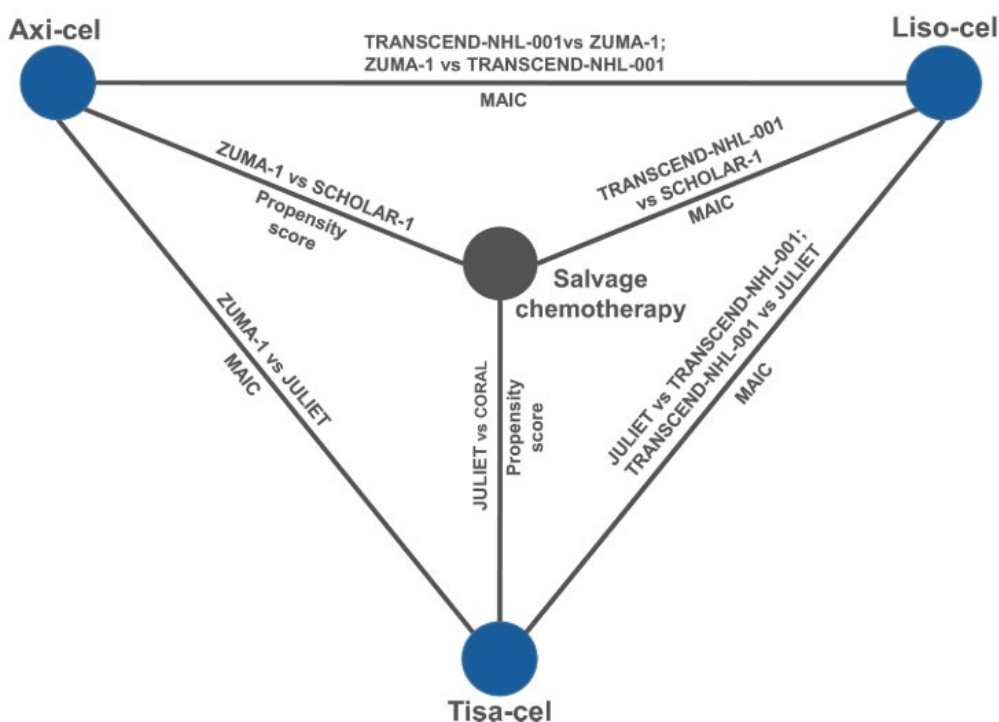


Figure 2. Network of evidence for (a) the primary evidence base; and (b) the extended evidence base. Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; IPI, international prognostic index; liso-cel, lisocabtagene maraleucel; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; SoC, standard of care, tisa-cel; tisagenlecleucel.

Table 2. Network meta-analysis results using the primary network.

	OS (HR, 95% CrI)	ORR (OR, 95% CrI)	CR (OR, 95% CrI)
Compared to salvage CT:			
Axi-cel vs salvage CT	0.27 (0.19, 0.38)	9.29 (5.18, 18.16)	8.57 (4.95, 15.00)
Liso-cel vs salvage CT	0.50 (0.40, 0.60)	7.06 (4.71, 10.73)	12.89 (8.06, 20.87)
Tisa-cel vs salvage CT	0.57 (0.44, 0.73)	1.66 (1.05, 2.61)	–
Between CAR T-cell therapy comparison:			
Axi-cel vs liso-cel	0.54 (0.37, 0.79)	1.32 (0.64, 2.89)	0.67 (0.32, 1.39)
Axi-cel vs tisa-cel	0.47 (0.26, 0.88)	5.63 (2.66, 12.54)	–
Liso-cel vs tisa-cel	0.87 (0.42, 1.78)	4.26 (2.33, 7.93)	–

Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; CAR T-cell therapy, chimeric antigen receptor T-cell therapy; CrI, credible interval; CR, complete response; CT, chemotherapy; liso-cel, lisocabtagene maraleucel; ORR, overall response rate; OS, overall survival; SoC, standard of care; tisa-cel; tisagenlecleucel.

Table 3. Comparison of the three CAR T-cell treatments – NMAs vs published ITC results.

	Network	Axi-cel vs Liso-cel	Axi-cel vs Tisa-cel	Liso-cel vs Tisa-cel
Overall survival (HR)	ITC	0.53 (0.34–0.82) [32] 1.23 (0.67–2.27) [14]	0.51 (0.31–0.83) [31]	0.89 (0.49–1.61) [29] 0.67 (0.47–0.95) [33]
	NMA	0.54 (0.37, 0.79)	0.47 (0.26, 0.88)	0.87 (0.42, 1.78)
Overall response rate (OR)	ITC	2.18 (0.96–4.98) [32] 0.71 (0.29–1.79) [14]	4.77 (1.90–12.01) [31]	2.78 (1.63–4.74) [33]
	NMA	1.32 (0.64, 2.87)	5.62 (2.64, 12.42)	4.24 (2.28, 7.91)
Complete response (OR)	ITC	1.84 (0.97–3.50) [32] 0.83 (0.38–1.79) [14]	2.65 (1.26–5.58) [31]	2.01 (1.22–3.30) [33]
	NMA	0.67 (0.32, 1.37)	–	–

ITC results are from published matching-adjusted indirect comparisons, anchored results are from the NMA we conducted. IPD was used for axi-cel in two studies [15]; 95% CI's were used in the published ITC studies, and 95% CrI's were used in the NMA comparisons and; IPD was used for liso-cel in two studies [14,43]; IPD was used for tisa-cel in one study [44]; otherwise summary level data was used. Note that for axi-cel vs liso-cel, the primary analysis did not include liso-cel patients who had received bridging therapy.

Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; CI, confidence interval; CrI, credible interval; HR, hazard ratio; ITC, indirect treatment comparison; liso-cel, lisocabtagene ciloleucel; NMA, network meta-analysis; OR, odds ratio; tisa-cel, tisagenlecleucel.

Across all outcomes, CAR T-cell therapies performed significantly better than salvage chemotherapy. For OS, the HRs of 0.27 (95% credible interval [CrI]: 0.19–0.38), 0.50 (95% CrI: 0.40–0.60) and 0.57 (95% CrI: 0.44–0.73) favored axi-cel, liso-cel and tisa-cel, respectively, when compared to salvage chemotherapy. Similarly, response outcomes were in favor of CAR T-cell therapies in comparison to salvage chemotherapy, although CR was not reported in the tisa-cel study.

When comparing CAR T-cell therapies using the anchored network, axi-cel was associated with a significant improvement in OS compared to liso-cel (HR: 0.54; 95% CrI: 0.37–0.79) and tisa-cel (HR: 0.47; 95% CrI: 0.26–0.88). The comparison of OS between liso-cel and tisa-cel was not statistically differentiable (HR: 0.87; 95% CrI: 0.42–1.78). For ORR, axi-cel was associated with a higher response rate compared to tisa-cel (OR: 5.62; 95% CrI: 2.64–12.42), but not liso-cel (OR: 1.32; 95% CrI: 0.64–2.87), and liso-cel was associated with a higher response rate compared to tisa-cel (OR: 4.24; 95% CrI: 2.28–7.91). For CR, only a comparison between axi-cel and liso-cel was possible, and no significant difference was observed (OR: 0.67; 95% CrI: 0.32–1.37) between these treatments.

The extended network also provided an opportunity to analyze safety outcomes (Supplementary Table S9). There was an increased risk of CRS and NE with axi-cel relative to both liso-cel and tisa-cel. The odds ratio of grade ≥ 3 CRS with axi-cel relative to liso-cel was 4.63 (95% CrI: 2.01–11.48) and relative to tisa-cel was 0.47 (95% CrI: 0.17–1.13). The odds ratio of grade ≥ 3 NE with axi-cel relative to liso-cel was 4.53 (95% CrI: 2.68–7.69) and relative to tisa-cel was 2.85 (95% CrI: 1.47–5.45). Liso-cel and tisa-cel were not statistically different with respect to NEs, but liso-cel led to reduced odds of CRS relative to tisa-cel.

Anmerkung/Fazit der Autoren

CAR T-cell therapies have addressed a substantial unmet need for R/R LBCL patients who previously experienced poor outcomes from salvage chemotherapy. Among these, axi-cel has been associated with improved survival relative to tisa-cel and liso-cel and these findings are consistent both with other published ITCs and a growing body of real-world evidence.

Gagelmann N et al., 2024 [4].

Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

In the present study we aimed to synthesize the existing evidence on the actual outcomes of axi-cel and tisa-cel in patients with relapsed or refractory DLBCL.

Methodik

Population:

- adult patients

Intervention/Komparator:

- axi-cel or tisa-cel

Endpunkte:

- PFS; OS; relapse/progression, overall and complete response, adverse events, CRS, ICANS

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE; Cochrane Central Register of Controlled Trials etc.
- May 1, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROBINS-I
- overall body of evidence was assessed using the GRADE approach
- the overall heterogeneity was assessed using the I^2 index

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8
- 2372 participants

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1

Characteristics of the Included Studies

Study	Number of Patients		Age, yr, median		DLBCL, %		Prior Lines of Therapy, median (range)/(%)		Days from Apheresis to Infusion		Bridging, %		Prior SCT, %		LDH > Normal, %		ECOG PS 0-1, %	
	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel	Axi-cel	Tisa-cel
Bethge et al., 2022 [27]	173	183	60	61	88	93	≥3 (67)	≥3 (74)	35	55	72	84	33	35	65	55	84	84
Bachy et al., 2022 [29]	494	315	63	64	74	78	2 (2-8)	3 (2-10)	NR		82	86	21	26	55	50	86	82
Kwon et al., 2023 [25]	152	155	59	62	75	64	2 (2-6)	2 (2-7)	NR		78	83	31	29	50	60	95	93
Gauthier et al., 2022 [26]	68	31	62	64	74	58	3 (2-4)	3 (2-4)	27	40	59	71	NR		NR		NR	
Benoit et al., 2023 [28]	15	10	59	67	67	60	≥3 (0)	≥3 (5)	28	36	44		47	40	NR		100	
Kuhn et al., 2022 [24]	292	112	57	63	64	75	≥3 (37)	≥3 (42)	40	50	88	82	18	12	71	73	90	91
Riedell et al., 2022 [30]	168	92	59	67			3 (2-10)	4 (2-9)	28	45								
Mian et al., 2023 [31]	55	29	<65: 65/41		100	100	≥4 (42)	≥4 (34)	NR		NR		45	24	NR		75	76

NR indicates not reported.

Qualität der Studien:

Table 1. Risk of bias of included studies.

Study	Confounding	Selection of participants	Classification of participants	Deviations from intended interventions	Missing data	Measurement of outcomes	Selection of reported results	Overall risk of bias
Bethge	Yes	No	PN	Yes	PN	Yes	Yes	Moderate
Bachy	Yes	Yes	Yes	Yes	PN	Yes	Yes	Low
Kwon	Yes	Yes	Yes	Yes	PN	Yes	Yes	Low
Gauthier	Yes	No	PN	Yes	PN	Yes	PN	Moderate
Benoit	No	No	PN	Yes	PN	Yes	PN	Serious
Kuhn1	Yes	Yes	Yes	Yes	PN	Yes	Yes	Low
Riedell	Yes	Yes	Yes	Yes	PN	Yes	Yes	Low
Mian	No	No	PN	Yes	PN	Yes	PN	Serious

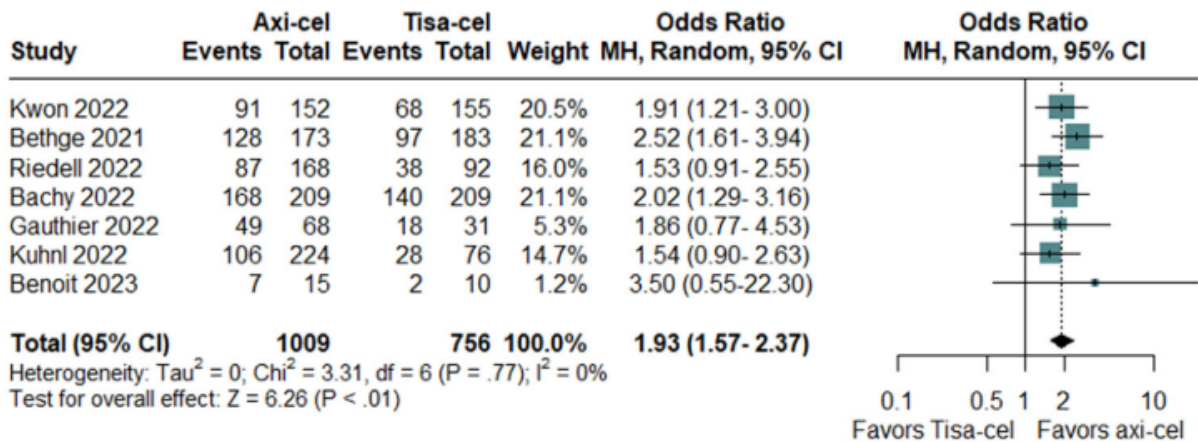
Table 2. Quality assessment.

No. of studies	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Axi-cel	Tisa-cel	Odds ratio (95% CI)	Quality	Importance
Overall response										
7	Low	Not Serious	Not serious	Not serious	NA	1009	755	1.93 (1.57-2.37)	⊕⊕⊕○ Moderate	Critical
Complete response										
7	Low	Not Serious	Not serious	Not serious	NA	1009	755	1.65 (1.35-2.02)	⊕⊕⊕○ Moderate	Critical
Progression-free survival										
6	Low	Not Serious	Not serious	Not serious	NA	941	725	0.60 (0.48-0.74)	⊕⊕⊕○ Moderate	Critical
Overall survival										
5	Low	Not Serious	Not serious	Serious ^a	NA	926	715	0.84 (0.68-1.02)	⊕⊕○○ Low	Critical
Non-relapse mortality										
4	Low	Not Serious	Not serious	Not serious	NA	785	532	2.40 (1.38-4.16)	⊕⊕⊕⊕ High	Critical
CRS										
7	Low	Serious ^b	Not serious	Not serious	NA	991	728	3.23 (2.20-4.74)	⊕⊕⊕⊕ High	Critical
ICANS										
7	Low	Not Serious	Not serious	Not serious	NA	991	728	4.04 (2.90-5.65)	⊕⊕⊕⊕ High	Critical

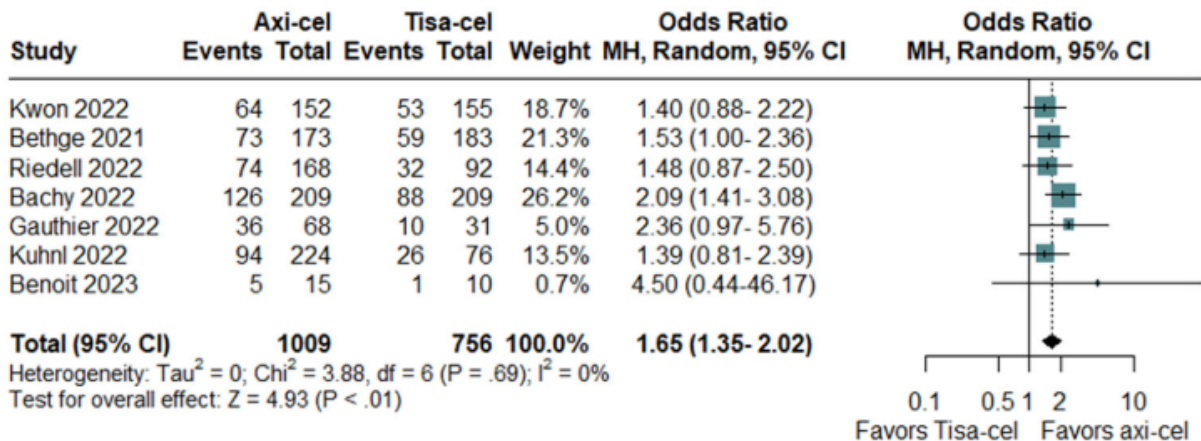
^aEstimates crossing decision threshold
^b I²=53%, P=0.05

Studienergebnisse:

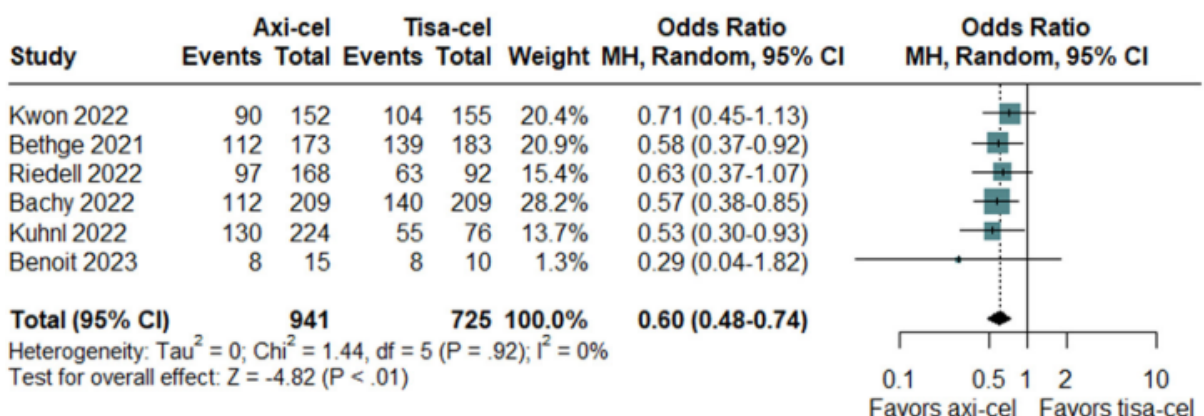
Overall response



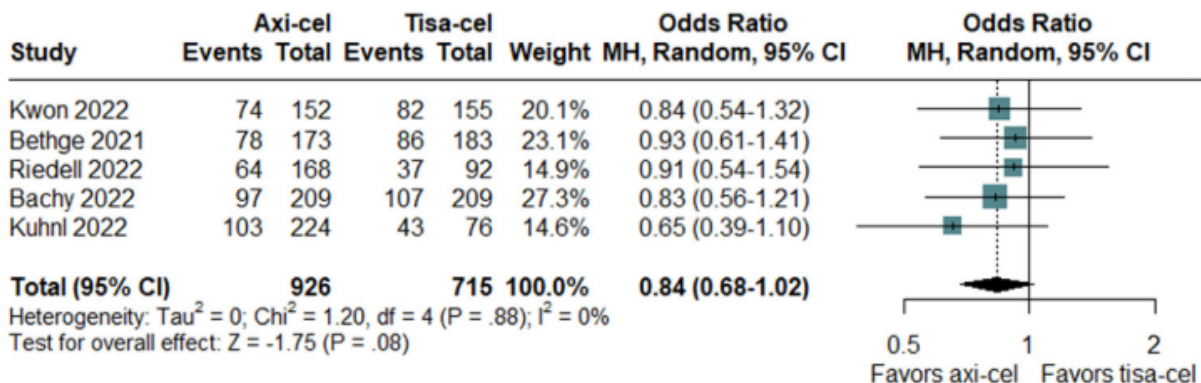
Complete response



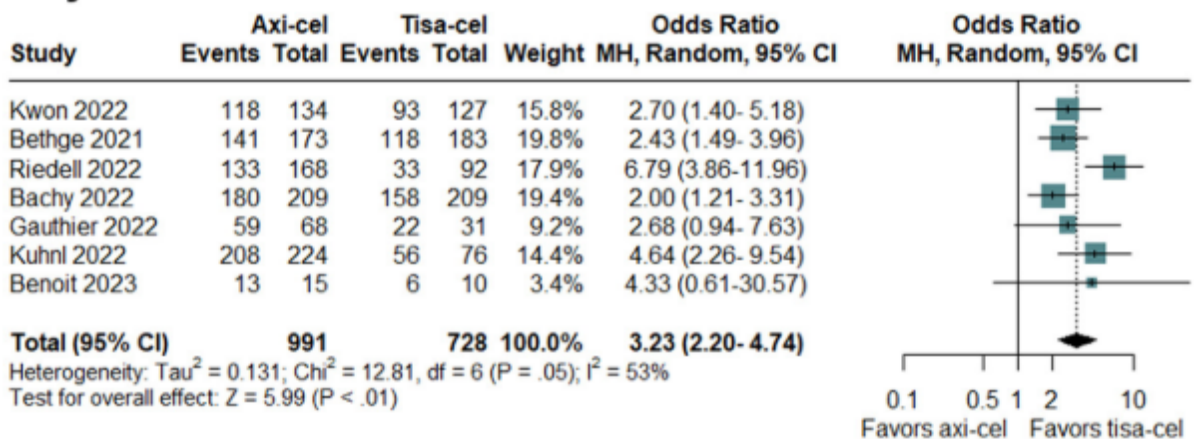
Progression-free survival



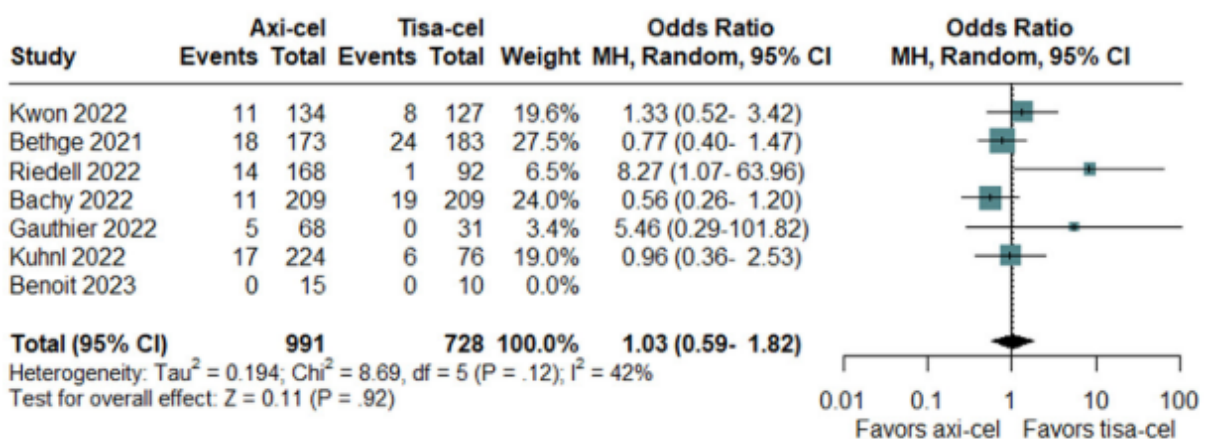
Overall survival



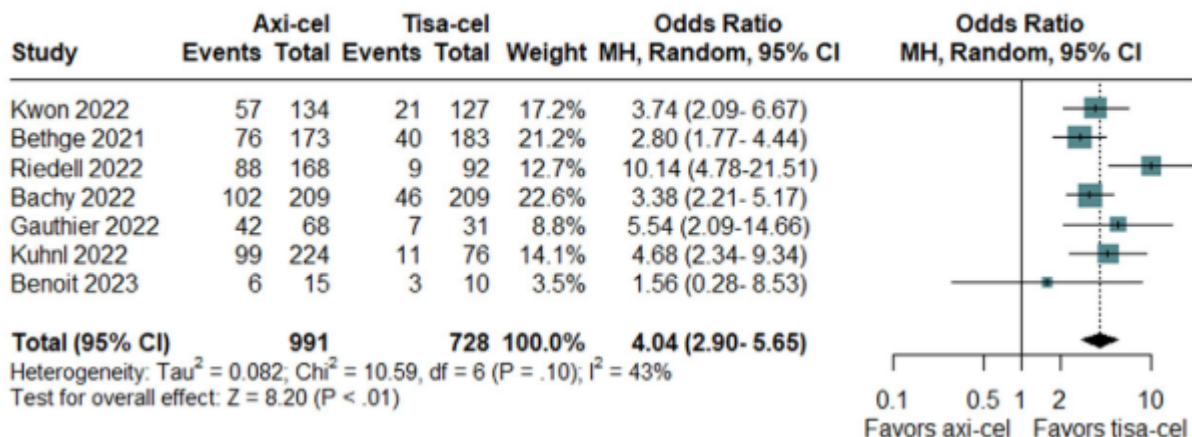
Any CRS



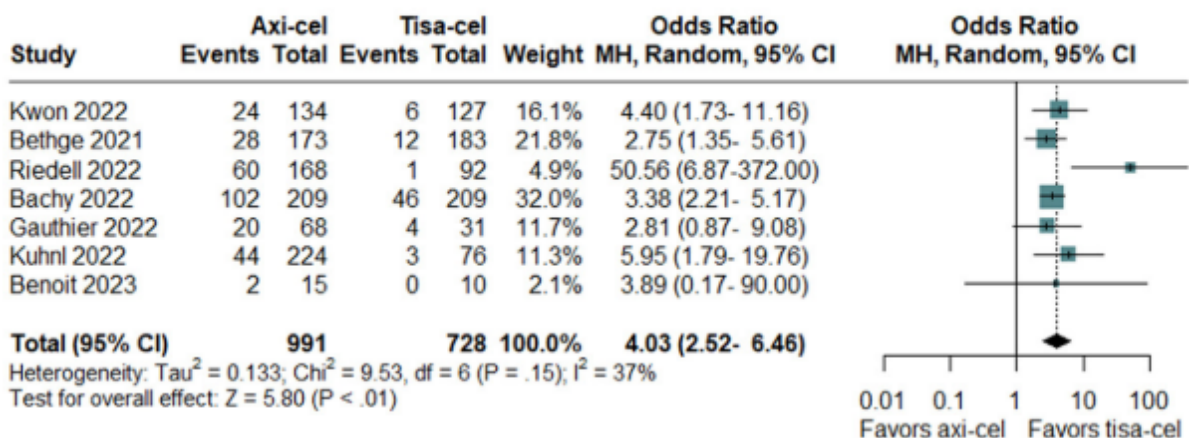
Severe CRS



Any ICANS



Severe ICANS



Severe neutropenia

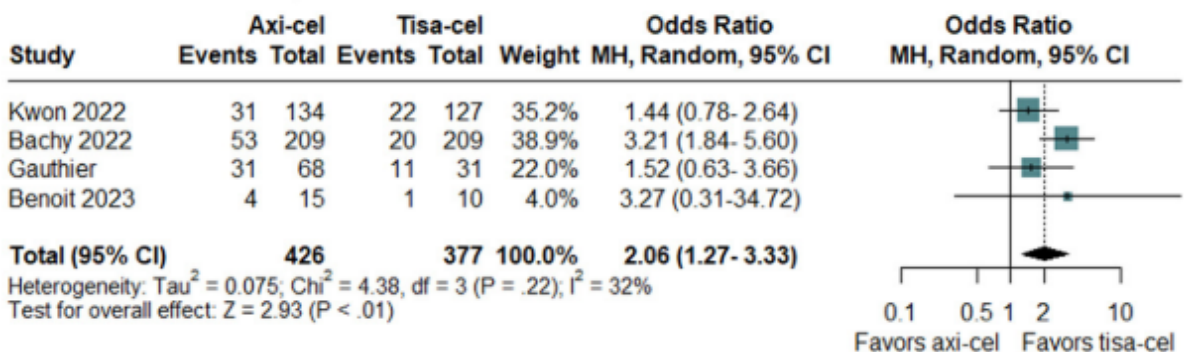


Figure 3. Safety outcomes of axi-cel versus tisa-cel in terms of CRS of any grade, CRS grade ≥ 3 , ICANS of any grade, ICANS grade 3, and severe neutropenia at 1 month after CAR-T infusion.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study provides strong evidence of the greater efficacy of axi-cel versus tisa-cel; however, the higher toxicity and NRM seen with axicel might not counterbalance the overall results and highlight the need for more careful screening and timely intervention for these patients. This study also highlights the need for adequate reporting of study results and may facilitate clinicians' choice of CAR-T product for a specific patient, balancing safety and efficacy.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [1,2].

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

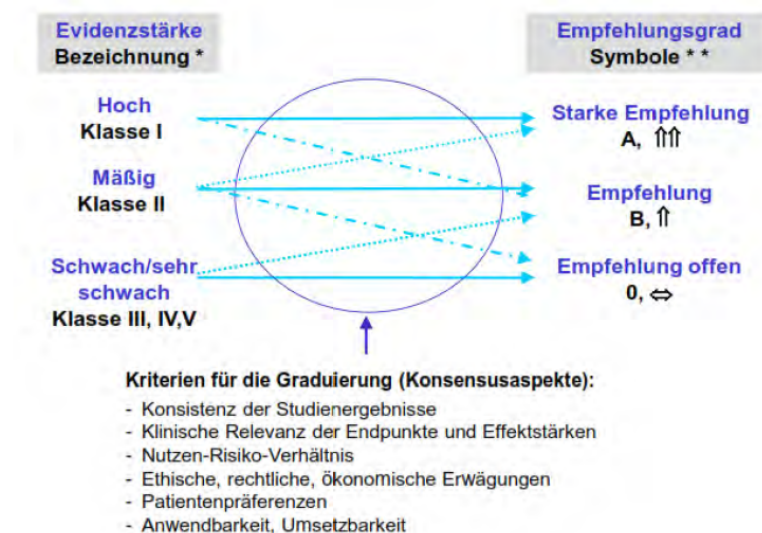
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

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

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

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



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

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

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [777]

Empfehlungen

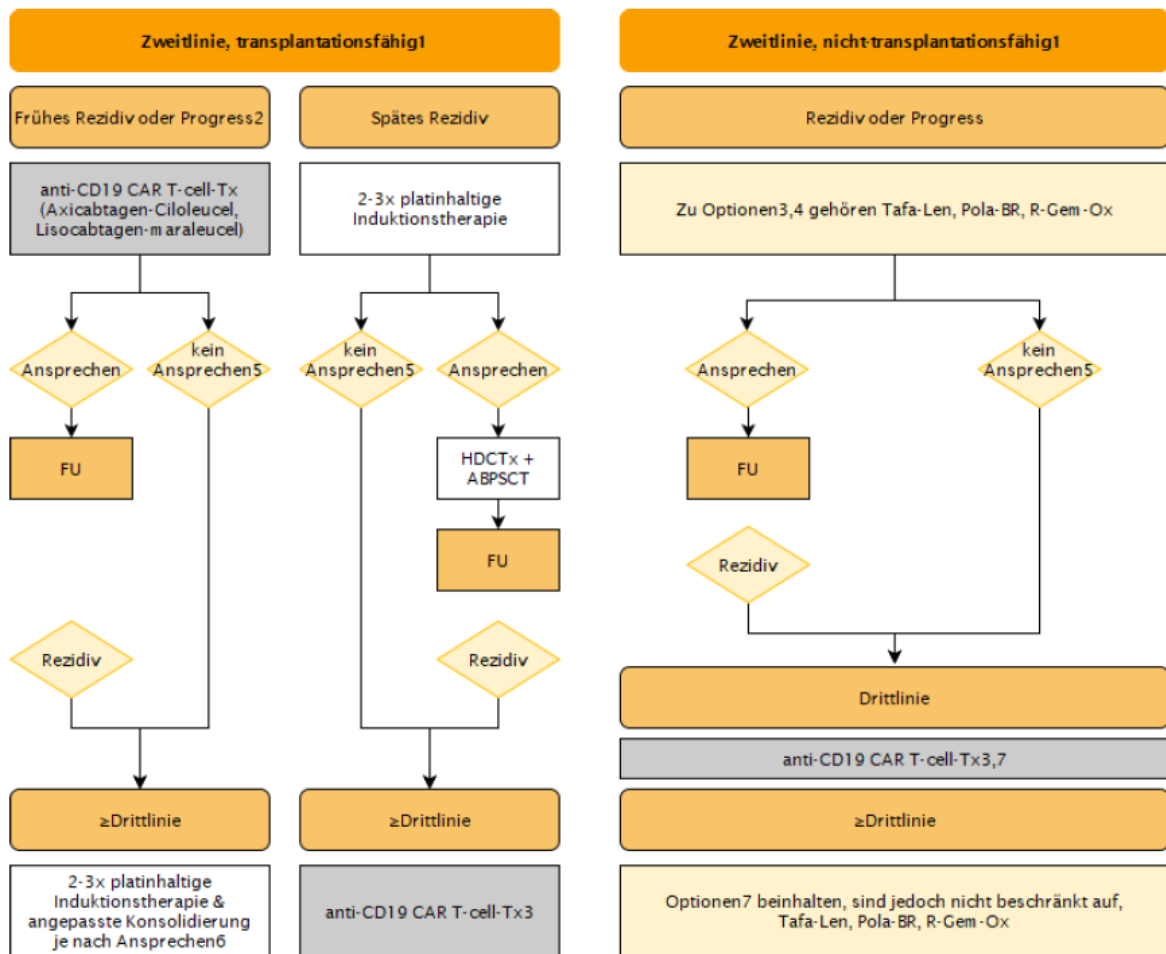


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL

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

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

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

4 Bestrahlung.

5 Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Ansprechen ist definiert als komplette oder partielle metabolische Remission, entsprechend den Lugano-Kriterien.

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

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

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

8.12	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei primär kurativer Therapieintention soll bei Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist.	
	Starker Konsens	
8.13	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei primär kurativer Therapieintention für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und nach erfolgter CAR T- oder nicht durchführbarer CAR T-Zelltherapie soll die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden.	
	Starker Konsens	
8.14	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär kurativer Therapieintention soll bei Hochdosistherapie-fähigen Patient*innen die Möglichkeit einer weiteren konventionellen Immunchemotherapie zur Remissionsinduktion angeboten werden.	
	Starker Konsens	
8.15	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Hochdosistherapie-fähige Patient*innen sollte bei Erreichen einer partiellen oder kompletten metabolischen Remission des DLBCL durch eine konventionelle Immunchemotherapie auch jenseits der Zweitlinientherapie eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.16	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) soll eine Therapie mit • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid oder • einer konventionellen Immunchemotherapie oder • zielgerichteten Substanzen oder • einer Bestrahlung angeboten werden. CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.	
	Starker Konsens	

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [5]

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management.

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben¹, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Last update: 10.2021.

Recherche/Suchzeitraum:

The following databases were included in the literature search:

- The Cochrane Library
- Medline and Premedline 1946 onwards
- Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards

¹ In most cases the committee reaches decisions through a process of informal consensus, but sometimes formal voting procedures are used (siehe 'Developing NICE guidelines: the manual')

- Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) 1900 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1900 onwards]

Subject specific databased used for certain topics:

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

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

LoE

Tabelle 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

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

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. [...] Recommendations were based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. [...] Terms used within this guideline are:

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

Recommendations

Salvage therapy and consolidation with stem cell transplantation

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

- Explain that this is primarily to obtain sufficient response to allow consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation, but is also beneficial even if not followed by transplantation.

- Consider R-GDP immunochemotherapy, which is as effective as other commonly used salvage regimens and less toxic.

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

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

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

Quality of the evidence

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

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

Trade-off between clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

4.4.3.1 Clinical evidence

Evidence came from three randomised controlled trials, three retrospective cohort studies and four retrospective case series.

4.4.3.1.1 R-BEAM followed by ASCT versus B-BEAM followed by ASCT

Low quality evidence from one study of 224 patients reported that overall rate of grade 3-5 non-haematologic toxicities and grade 3-5 mucositis, but not other individual grade 3-5 non-haematologic toxicities, overall survival, progression-free survival, and treatment-related mortality were significantly lower in R-BEAM than B-BEAM (HRs not reported [BMT CTN 0401]).

4.4.3.1.2 R-ICE followed by ASCT versus R-DHAP followed by ASCT

One study (CORAL) with 477 patients provided moderate quality evidence that overall survival, progression-free survival, and event-free survival did not differ significantly between R-ICE and R-DHAP (HRs not reported).

4.4.3.1.3 (R-)GDP followed by ASCT versus (R-)DHAP followed by ASCT

One study with 619 patients (NCIC-CTG LY-12) provided low quality evidence that quality of life was significantly better or similar in (R-)GDP compared to (R-)DHAP and grade 3-4 nausea, febrile neutropenia and overall occurred significantly less in (R-)GDP than in (R-)DHAP, but the treatment groups did not differ in other individual grade 3-4 adverse events, overall survival, overall survival after transplantation, event-free survival, event-free survival after transplantation, overall response rate and rate of ASCT transplantation (HRs not reported),

4.4.3.1.4 R-ICE versus R-GDP as salvage chemotherapy

Low quality evidence from an indirect comparison of two randomised trials (CORAL and NCIC-CTG LY.12) suggested uncertainty about whether outcomes are better with R-GDP than with RICE.

4.4.3.1.5 R(if CD+)-ICE followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-DHAP followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-GDP followed by ASCT (if < 66 years and response)

Very low quality evidence from one study with 113 patients (Kusano et al, 2014) reported median second progression-free survival was longer in (R-)ICE than in two other two treatment groups combined and in (R-)ICE compared to (R-)DHAP alone, but not to (R-)GDP alone. There was significantly more grade 3-4 renal dysfunction with (R-)DHAP than in other two treatment groups, but the three treatment groups did not differ in overall or complete response, overall survival ((R-)ICE versus the other two treatment groups combined), median time from first progression to second progression or last follow up, and grade 3-4 haematological side effects (HRs not reported).

4.4.3.1.6 R-MICE versus R-DICEP

Oh et al (2015) provided very low quality evidence that median time to progression was significantly longer in R-MICE than R-DICEP (HR not reported; n = 38).

4.4.3.1.7 R-GemOx versus RICE

Very low quality evidence from one study with 65 patients (Zhang et al, 2011) suggest that neutrocytopenia and gastrointestinal tract reactions occurred significantly more in RICE than R-GemOx (HR not reported).

4.4.3.1.8 Allogeneic transplantation

Very low quality evidence about outcomes following allogeneic transplantation came from 4 retrospective case series (Avivi et al, 2014; Rigacci et al, 2012; Sirvent et al, 2010 and van Kampen et al, 2011) including 807 patients. Overall survival at five years after allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) ranged from 34% to 43% and five year progression free survival ranged from 30% to 37%. The rates of non-relapse mortality ranged from 28% to 38%, rates of acute graft-versus-host disease ranged from 32% to 51% and rates of chronic graft-versus-host disease ranged from 35% to 42%.

Referenzen:

Avivi I, Canals C, Vernant JP, Wulf G, Nagler A, Hermine O, et al. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2014;49(5):671-678.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) compared with dexamethasone, cytarabine, cisplatin (DHAP) salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: Final result of the phase III NCIC CTG study LY12. *Blood* 2012;120(21):745.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3490-3496.

Gisselbrecht C, Glass B, Fournier M, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. Salvage regimen with autologous stem cell transplantation with or without rituximab maintenance for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Coral final report. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 4):iv107.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;v 27(no. 15_suppl):8509.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch DC, Trněný M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2012;28(27):4184-4190.

Kusano Y, Terui Y, Nishimura N, Ueda K, Tadahiro G, Nitta H, et al. ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) was the best salvage regimen in patients with relapsed or refractory malignant lymphoma. *Blood* 2014;124(21):5432.

Oh DH, Ghosh S, Chua N, Kostaras X, Tilley D, Chu M, et al. Comparative effectiveness analysis of different salvage therapy intensities used for diffuse large B-cell lymphoma in Northern or Southern Alberta: an instrumental variable analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2015;56:1756-1762.

Rigacci L, Puccini B, Doderio A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 2012;91(6):931-939.

Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):78-85.

van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10): 1342-1348.

Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(13): 1662-1668.

Zhang H, Wang H, Fu K, Hou Y, Li W, Zhou S, et al. Comparative study of R-GemOx and RICE regimens as second-line treatments for refractory or relapsed DLBCL. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2011;38(18):1107-1110.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2024) am 11.07.2024

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	(diffuse NEXT large NEXT b-cell NEXT lymphoma*):ti,ab,kw
3	large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw
4	((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(dlbcl):ti,ab,kw
6	{OR #1-#5}
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR "small cleaved cell") AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	{OR #7-#8}
10	(PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw
11	((THRBCL OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw
12	[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	{OR #6, #9-#14}
16	#15 with Cochrane Library publication date from Jul 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 11.07.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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, Large B-Cell, Diffuse"[mh]
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 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]

#	Suchfrage
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 ("2019/07/01"[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 11.07.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	Lymphoma, B-Cell"[mh] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[mh]
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 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 ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur für DLBCL, abgeschlossen am 17.07.2024

- 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

- [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>

1. **(DKG) LODK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf.
2. **(DKG) LODK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
3. **Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, Caro-Valenzuela J, Abd El Aziz M, Monsef I, et al.** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(9):Cd013365. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013365.pub2/epdf/full>.
4. **Gagelmann N, Bishop M, Ayuk F, Bethge W, Glass B, Sureda A, et al.** Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant Cell Ther 2024;30(6):584 e581-584 e513.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 11.07.2024]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
6. **Oluwole OO, Neelapu SS, Ray MD, Limbrick-Oldfield EH, Wade SW, Kanters S, et al.** Network meta-analysis of CAR T-Cell therapy for the treatment of 3L+ R/R LBCL after using published comparative studies. Expert Rev Anticancer Ther 2024;24(6):457-465.

**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