

Zusammenfassende Dokumentation

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

Odronextamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
(DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 22. Januar 2026

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	49
B.	Bewertungsverfahren	58
1.	Bewertungsgrundlagen	58
2.	Bewertungsentscheidung	58
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
2.2	Nutzenbewertung	58
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	59
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	60
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	65
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	66
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	66
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	67
5.1	Stellungnahme der Regeneron GmbH	67
5.2	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	98

5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	102
5.4	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	110
5.5	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	129
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	135
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der German Lymphoma Alliance (GLA).....	139
D.	Anlagen	175
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	175
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	182

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Odronextamab am 1. August 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 31. Juli 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren 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 Odronextamab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Odronextamab (Ordspono) gemäß Fachinformation

Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22.01.2026):

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 für Odronextamab:

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

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

- 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 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 für Odronextamab als Monotherapie:

- 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 Odronextamab folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Epcoritamab, Etoposid, Glofitamab, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, 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:

- Glofitamab (Beschluss vom 6. November 2025)
- 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 beziehungsweise 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. In den jeweiligen Nutzenbewertungen wurde für Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss des G-BA vom 21. Dezember 2023) sowie für Lisocabtagen maraleucel (Beschluss des G-BA vom 6. April 2023) festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da jeweils 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.

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 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 beziehungsweise rezidierten/refraktären DLBCL und des rezidierten/refraktären

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/diffuses-grosszelligen-b-zell-lymphom-dlbcl>

³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. (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

⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 18.01.2024 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2024. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology)

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 Wirkstoffe Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen für die vorliegende Patientengruppe zur Verfügung. In der Leitlinie der NCCN und den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften werden diese Therapieoptionen empfohlen. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphan-Status konnte jeweils für Epcoritamab mit Beschluss vom 17. April 2025 und Glofitamab mit Beschluss vom 6. November 2025 ein Zusatznutzen nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese Therapieoptionen in der derzeit gültigen Fassung der S3-Leitlinie nicht angeführt.

Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie werden für den vorliegenden Beschluss nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

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 und GLA verschiedene Chemo- beziehungsweise 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. In der Nutzenbewertung wurde für Polatuzumab Vedotin festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Erneute Nutzenbewertung aufgrund der Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze bei Orphan-Drugs; Beschluss vom 20. Juni 2024).

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 tesirin⁸ ging hervor, dass die genannten Kombinationschemotherapien keinen relevanten Stellenwert in der vorliegenden Therapiesituation aufweisen – insbesondere da die genannten Kombinationstherapien beziehungsweise 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, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie sowie Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen für die vorliegende Patientengruppe zur Verfügung. In den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften werden diese Therapieoptionen empfohlen. In der NCCN Leitlinie werden die Therapieoptionen Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie empfohlen, die Kombination Glofitamab mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird in der derzeit gültigen Fassung der NCCN Leitlinie nicht angeführt. Bei der Nutzenbewertung konnte jeweils für Loncastuximab tesirin mit Beschluss vom 2. November 2023 und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin mit Beschluss vom 6. November 2025 ein Zusatznutzen nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphan-Status konnte jeweils für Epcoritamab mit Beschluss vom 17. April 2025 und Glofitamab mit Beschluss vom 6. November 2025 ein Zusatznutzen nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese Therapieoptionen in der derzeit gültigen Fassung der S3-Leitlinie nicht angeführt.

⁸ Zusammenfassende Dokumentation des Nutzenbewertungsverfahrens zu D-936 Loncastuximab tesirin, Beschluss vom 2. November 2023

Loncastuximab tesirin, Epcoritamab, Glofitamab als Monotherapie und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin werden für den vorliegenden Beschluss nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

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.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Odronextamab 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:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens die Phase-I-Studie ELM-1 und die Phase-II-Studie ELM-2 heran. Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass ein indirekter Vergleich der Behandlungsarme der Studien ELM-1 und ELM-2 mit einzelnen Armen aus Studien mit Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund von Herausforderungen einer vollumfänglichen Confounder-Adjustierung sowie der hohen Heterogenität stark vorbehandelter Studienpopulationen nicht durchgeführt wurde.

Studie ELM-1 und ELM-2

In den noch laufenden, 1-armigen Studien werden Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten (follikuläres Lymphom, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Mantelzelllymphom, Marginalzonenlymphom) eingeschlossen und mit unterschiedlichen Dosierungsschema in Kohorten behandelt. Primärer Endpunkt der Studien ist das Tumoransprechen gemäß der Lugano-Klassifikation für maligne Lymphome nach Einschätzung eines unabhängigen Bewertungsgremiums.

Die Studie ELM-1 wird seit Januar 2015 in 17 Zentren in Nordamerika, Europa und Israel durchgeführt. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Datenschnitte vom 20.12.2022 und 22.01.2024 vor. Zum letzten Datenschnitt waren 60 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine fachinformationskonforme Dosierung erhalten haben.

Die Studie ELM-2 wird seit November 2019 in 92 Zentren in Asien, Australien, Nordamerika und Europa durchgeführt. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Datenschnitte vom 31.01.2023 und 20.10.2023 vor. Zum letzten Datenschnitt waren 141 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine fachinformationskonforme Dosierung erhalten haben.

Fazit:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Studien ELM-1 und ELM-2 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab 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 Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ordspono mit dem Wirkstoff Odronextamab.

Ordspono wurde unter besonderen Bedingungen 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 Studien ELM-1 und ELM-2 vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Studien ELM-1 und ELM-2 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass ein indirekter Vergleich der Behandlungsarme der Studien ELM-1 und ELM-2 mit einzelnen Armen aus Studien mit Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der verfügbaren

Datenlage nicht zielführend erschien und daher nicht durchgeführt wurde. Ein Zusatznutzen von Odronextamab zur Behandlung von Erwachsenen mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien 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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Glofitamab im gleichen Anwendungsgebiet zugrunde gelegt (Beschluss vom 6. November 2025).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet, liegt aber in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Patientenzahlen des vorherigen Verfahrens zu Glofitamab im Anwendungsgebiet.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Glofitamab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 5. November 2025). Hier liegt eine valide Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ordspono (Wirkstoff: Odronextamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. September 2025):

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

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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.

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.

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁹

Die Berechnung der Dosierung nach Ziel-AUC von Carboplatin erfolgt mithilfe der Calvert-Formel und der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Gleichung unter Heranziehung der Durchschnittsgröße (Frauen: 166 cm, Männer: 179 cm), des Durchschnittsgewichts (Frauen 69,2 kg, Männer 85,8 kg) und des Durchschnittsalters von Frauen und Männern in Deutschland im Jahr 2021 (Frauen: 46 Jahre, Männer: 43,4 Jahre)¹⁰

⁹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

¹⁰ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021) <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration (Frauen: 0,75 mg/dl, Männer: 0,9 mg/dl).¹¹

Der aus diesen Dosierungen für Frauen (AUC 5 = 637 mg) und Männer (AUC 5 = 764,5 mg) gebildete Mittelwert (AUC 5 = 700,8 mg) wurde als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Kosten für Carboplatin herangezogen.

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 beziehungsweise § 130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der jeweiligen Klinikpackung zu Grunde gelegt.

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 zugrunde¹². Weiter wird für die Behandlungsschemata und Dosierungen in Bezug auf die Kombinationstherapie R-GDP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Crump et al. (2014)¹³ sowie in Bezug auf die Kombinationstherapien R-ICE und R-DHAP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Gisselbrecht et al. (2010)¹⁴ abgestellt.

Stationäre Behandlungen

¹¹ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 15.11.2025]

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ 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

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. Die Berechnung der Kosten der stationären Behandlungen wird im Folgenden auf Grundlage des DRG-Fallpauschalen-Katalogs 2025 und des Pflegeerlöskatalogs 2025, des Bundesbasisfallwerts des Jahres 2025 sowie des Pflegeentgeltwerts gemäß § 15 Absatz 2a KHEntgG vereinheitlicht, da der Bundesbasisfallwert für das Jahr 2026 zum Zeitpunkt der Kostenberechnung (15. November 2025) noch nicht verfügbar war.

Behandlungsdauer:

- 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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Odronextamab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 21-Tage-Zyklus	4	<u>Zyklus 1:</u> 6	15
	<u>Zyklus 2 – 4:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus		<u>Zyklus 2 – 4:</u> 3	
	<u>Erhaltungstherapie:</u> 1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 14 Tage (bis 9. Monat CR), danach 1 x alle 28 Tage	19,3 – 19,6	1	19,3 – 19,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von				
Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie				
Induktionstherapien				
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin) ¹³				
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 p.o.	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
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) ^{13,14}				
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
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) ¹⁴				
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
Hochdosistherapie mit autolog Stammzelltransplantation				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Stammzellentnahme	einmalig		4,2 – 5,0 (mittlere Verweildauer)	4,2 – 5,0
Hochdosischemotherapie + autologe Stammzelltransplantation	einmalig		22,3 (mittlere Verweildauer)	22,3
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation				
Stammzellentnahme/Bezug	einmalig		nicht bezifferbar	
Hochdosischemotherapie + allogene Stammzelltransplantation	einmalig		33,6 – 38,2 (mittlere Verweildauer)	33,6 – 38,2

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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Odronextamab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 21-Tage-Zyklus	4	<u>Zyklus 1:</u> 6	15
	<u>Zyklus 2 – 4:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus		<u>Zyklus 2 – 4:</u> 3	
	<u>Erhaltungstherapie:</u> 1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 14 Tage (bis 9. Monat CR), danach 1 x alle 28 Tage	19,3 – 19,6	1	19,3 – 19,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid				
Tafasitamab	<u>Kombinationstherapie</u> 28-Tage Zyklus; <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 4, 8, 15 und 22	12,0	<u>Zyklus 1:</u> 5 <u>Zyklus 2 + 3:</u> 4 <u>Zyklus 4 – 12:</u> 2	31,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
	<u>Zyklus 2 + 3:</u> Tag 1, 8, 15 und 22			
	<u>Zyklus 4 – 12:</u> Tag 1 und 15			
	<u>Monotherapie</u> 28-Tage Zyklus; Tag 1 und 15	1,0	2	2,0
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	12,0	21	252
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab				
Polatuzumab Vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6
Bendamustin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	2	12
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6

Verbrauch:

- 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/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odronextamab	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 0,2 mg	0,2 mg	1 x 2 mg	1	14 x 2 mg
	<u>Zyklus 1</u> Tag 2 0,5 mg	0,5 mg	1 x 2 mg	1	
	<u>Zyklus 1</u> Tag 8 und 9 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	2	
	<u>Zyklus 1</u> Tag 15 und 16 10 mg	10 mg	5 x 2 mg	2	
	<u>Zyklus 2 – 4</u> Tag 1, 8 und 15 160 mg	160 mg	2 x 80 mg	9	18 x 80 mg
	<u>Erhaltungs- therapie</u> 320 mg	<u>Erhaltungs- therapie</u> 320 mg	1 x 320 mg	19,3 – 19,6	19,3 x 320 mg – 19,6 x 320 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Auswahl von					
Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel					
Axicabtagen- Ciloleucel	< 100 kg: 1 - 2 x 10 ⁶ CAR-positive lebens-fähige T-Zellen pro kg	1 - 2 x 10 ⁶ /kg CAR-positive T-Zellen	1 Einzel- infusionsbeutel	1	1 Einzel- infusions- beutel
	≥ 100 kg: 2 x 10 ⁸ CAR-positive lebens-fähige T-Zellen	2 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen			

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	(ab 100 kg unabhängig vom Körpergewicht)				
Lisocabtagen maraleucel	100×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100×10^6 lebensfähige CAR+ T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
Tisagenlecleucel	$0,6 - 6 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)	$0,6 - 6 \times 10^8$ CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie					
Induktionstherapien					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin) ¹³					
Rituximab	$375 \text{ mg/m}^2 = 716,3 \text{ mg}$	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2 x 500 mg + 6 x 100 mg – 3 x 500 mg + 9 x 100 mg
Gemcitabin	$1\,000 \text{ mg/m}^2 = 1\,910 \text{ mg}$	1 910 mg	2 x 1 000 mg	4 – 6	8 x 1 000 mg – 12 x 1 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8 x 40 mg – 12 x 40 mg
Cisplatin	$75 \text{ mg/m}^2 = 143,3 \text{ mg}$	143,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2 x 100 mg + 2 x 50 mg – 3 x 100 mg + 3 x 50 mg
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) ^{13,14}					
Rituximab	$375 \text{ mg/m}^2 = 716,3 \text{ mg}$	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2 x 500 mg + 6 x 100 mg – 4 x 500 mg + 12 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8 x 40 mg – 12 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 x 2 000 mg – 12 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4 x 100 mg – 6 x 100 mg
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) ¹⁴					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3 x 500 mg + 9 x 100 mg – 4 x 500 mg + 12 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 550 mg	9 550 mg	2 x 5 000 mg	2 – 3	4 x 5 000 mg – 6 x 5 000 mg
Carboplatin	AUC 5 (= 700,8 mg); max. 800 mg	700,8 mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 150 mg – 1 x 600 mg + 1 x 150 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2 x 600 mg + 2 x 150 mg – 3 x 600 mg + 3 x 150 mg + 3 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6 x 200 mg – 9 x 200 mg

- 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	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odronextamab	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 0,2 mg	0,2 mg	1 x 2 mg	1	14 x 2 mg
	<u>Zyklus 1</u> Tag 2 0,5 mg	0,5 mg	1 x 2 mg	1	
	<u>Zyklus 1</u> Tag 8 und 9 2 mg	2 mg	1 x 2 mg	2	
	<u>Zyklus 1</u> Tag 15 und 16 10 mg	10 mg	5 x 2 mg	2	
	<u>Zyklus 2 – 4</u> Tag 1, 8 und 15 160 mg	160 mg	2 x 80 mg	9	18 x 80 mg
	<u>Erhaltungstherapie</u> 320 mg	<u>Erhaltungstherapie</u> 320 mg	1 x 320 mg	19,3 – 19,6	19,3 x 320 mg – 19,6 x 320 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid					
Tafasitamab	12 mg/kg = 932,4 mg	932,4 mg	5 x 200 mg	33,0	165 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252	252 x 25 mg
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg/kg = 139,9 mg	139,9 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Bendamustin	90 mg/m ² = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6	6 x 500 mg + 18 x 100 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 § 130a 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:

Für die DRG Z42Z und Z43Z beziehungsweise das ZE2025-35 sind gemäß Fallpauschalenkatalog krankenhausindividuelle Entgelte nach § 6 Absatz 1 Satz 1 Krankenhausentgeltgesetz zu vereinbaren. Die Kosten sind daher nicht abschließend bezifferbar.

Be- rech- nungs- jahr	DRG	Mitt- lere Ver- weil- dauer [d]	DRG- Bewer- tungs- relation (Haupt- abtei- lung)	Bundes- basisfall- wert	Pflege- erlös- bewer- tungs- relation	Pflege- ent- gelt- wert	Fallpau- schalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpau- schalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosismotherapie mit allogener Stammzelltransplantation									
Stammzellentnahme/Bezug									
2025	Z42Z	Nicht bezifferbar							
oder									
2025	Z43Z	Nicht bezifferbar							
oder									
2025	ZE2025-35	Nicht bezifferbar							
Stammzelltransplantation									
2025	A04E	33,6	9,004	4 394,22 €	1,7706	250 €	39 565,56 €	14 873,04 €	54 438,60 €
2025	A04D	38,2	10,161	4 394,22 €	1,8187	250 €	44 649,67 €	17 368,59 €	62 018,26 €
Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation									
Stammzellentnahme									
2025	A42C	4,2	0,809	4 394,22 €	0,843	250 €	3 554,92 €	885,15 €	4 440,07 €
oder									
2025	R61H	5,0	0,609	4 394,22€	0,8204	250 €	2 676,08 €	1 025,50 €	3 701,58 €
Stammzelltransplantation									
2025	A15C	22,3	4,918	4 394,22 €	1,2007	250 €	21 610,77 €	6 693,90 €	28 304,67 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odronextamab					
Odronextamab 2 mg	1 IFK	113,41 €	1,77 €	5,65 €	105,99 €
Odronextamab 80 mg	1 IFK	4 016,67 €	1,77 €	226,10 €	3 788,80 €
Odronextamab 320 mg	1 IFK	15 893,70 €	1,77 €	904,40 €	14 987,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)		Mehr- wert- steuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
CAR-T-Zell-Therapien					
Axicabtagen-Ciloleucel	1 Einzel- infusions- beutel	230 621,00 €		0 € ¹⁵	230 621,00 €
Lisocabtagen maraleucel	1 Einzel- infusions- beutel	227 500,00 €		0 € ¹⁵	227 500,00 €
Tisagenlecleucel	1 Einzel- infusions- beutel	239 000,00 €		0 € ¹⁵	239 000,00 €
Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid					
Tafasitamab 200 mg	1 PKI	654,48 €	1,77 €	35,61 €	617,10 €
Lenalidomid 25 ¹⁶	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					
Polatuzumab Vedotin 140 mg	1 PIK	7 493,57 €	1,77 €	0,00 €	7 491,80 €
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 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €

¹⁵ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

¹⁶ Festbetrag

Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
Induktionschemotherapien (R-GDP, R-DHAP, R-ICE) vor autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation					
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	1,77 €	39,08 €	676,36 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,04 €	1,77 €	3,40 €	77,87 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
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 2 000 mg	1 ILL	77,06 €	1,77 €	3,12 €	72,17 €
Dexamethason 40 mg ¹⁶	10 TAB	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,52 €
Dexamethason 40 mg ¹⁶	20 TAB	81,59 €	1,77 €	0,00 €	79,82 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,90 €	1,77 €	3,35 €	76,78 €
Gemcitabin 1 000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Ifosfamid 5 g	1 IFK	177,77 €	1,77 €	7,90 €	168,10 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln in den Therapieoptionen R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin), R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) und R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei den oben genannten Therapieoptionen berücksichtigt.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie

Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

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

Prophylaktische Prämedikation

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

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

Für Axicabtagen-Ciloleucel 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 Lisocabtagen maraleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($300 \text{ mg/m}^2 = 573 \text{ mg}$) und Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2 = 57,3 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 7 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 ($25 \text{ mg/m}^2 = 47,8 \text{ mg}$) 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 beziehungsweise Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, oder Tisagenlecleucel 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.

Patientinnen beziehungsweise Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B zu testen, bevor die Behandlung mit Rituximab und Lenalidomid eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.¹⁷

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Odronextamab							
Prä- und Postmedikation							
Dexamethason 10 mg; p.o.	100 TAB zu 2 mg	32,94 €	1,77 €	0,00 €	31,17 €	8	31,17 €
Dexamethason ¹⁶ 20 mg; i.v.	10 ILO á 4 mg	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €	7	58,84 €
Dexamethason ¹⁶ 10 mg; i.v.	10 ILO á 4 mg	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €	1	14,71 €
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg KG = 7,8 mg, i.v.)	5 ILO á 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	8	70,20 €

¹⁷ 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
Paracetamol ^{16,18} 500 – 1 000 mg	10 TAB á 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	8	2,68 € – 3,01 €
	10 TAB á 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
CAR-T-Zell-Therapien (Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und <u>Lisocabtagen maraleucel</u>)							
Screening auf HBV, HCV und HIV							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1	5,43 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1	9,02 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1	4,09 €
Axicabtagen-Ciloleucel							
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid 500 mg/m ² = 955 mg	6 PIJ zu 500 mg	85,98 €	1,77 €	9,45 €	74,76 €	3	74,76 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57,3 mg	1 KIJ zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3	670,08 €
Tisagenlecleucel							
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid 250 mg/m ² = 477,5 mg	1 PIJ zu 500 mg	23,76 €	1,77 €	1,57 €	20,42 €	3	61,26 €
Fludarabin 25 mg/m ² = 47,8 mg	1 KIJ zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3	335,04 €

¹⁸ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1 000 mg zurückgegriffen.

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
<u>Lisocabtagen maraleucel</u>							
<u>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</u>							
Cyclophosphamid 300 mg/m ² = 573 mg	10 PIJ zu 200 mg	70,83 €	1,77 €	3,29 €	65,77 €	3	65,77 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57,3 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3	670,08 €
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab							
Rituximab							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg KG = 7,8 mg, i.v.)	5 ILO á 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	6	52,65 €
Paracetamol ¹⁶ 500 – 1 000 mg	10 TAB á 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	6	2,68 € – 3,01 €
	10 TAB á 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
HBV-Diagnostik							
Hepatitis-B Oberflächenantigen- Status (GOP: 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1	5,06 €
Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1	5,43 €
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid							
Lenalidomid							
HBV-Diagnostik							
Hepatitis-B Oberflächenantigen- Status (GOP: 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1	5,06 €
Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1	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							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 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 in Verbindung mit 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 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.

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

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

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

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

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers ≥ 5 % Prozent (5,6% beziehungsweise 6,7%).

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. März 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Juli 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Odronextamab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. November 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Dezember 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17.12.2025; 07.01.2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. Januar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Odronextamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 22. Januar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 13. Januar 2026 (BAnz AT 12.02.2026 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Odronextamab

Beschluss vom: 22. Januar 2026

In Kraft getreten am: 22. Januar 2026

BAnz AT 25.02.2026 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2024):

Ordspiono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- c) 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 Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) 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 Odronextamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁹

- 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		

¹⁹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-100) 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 1240 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 Ordspono (Wirkstoff: Odronextamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. September 2025):

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

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

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

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

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

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:	
Odronextamab	358 941,59 € – 363 437,85 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>177,60 € – 177,93 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individualisierte Therapie unter Auswahl von	
Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel	
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>759,45 €</i>
Tisagenlecleucel	239 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>419,90 €</i>
Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	
Induktionstherapien	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen	
Rituximab	5 383,80 € – 8 413,88 €
Gemcitabin	719,68 € – 1 079,52 €
Dexamethason	44,52 € – 79,82 €
Cisplatin	231,86 € – 347,79 €
R-GDP	6 379,86 € – 9 921,01 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen inklusive optionaler Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 383,80 € – 10 767,60 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Dexamethason	44,52 € – 79,82 €
Cytarabin	577,36 € - 866,04 €
Cisplatin	286,88 € - 430,32 €
R-DHAP	6 292,56 € – 12 143,78 €
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	726,40 € – 1 185,00 €
Etoposid	460,68 € - 691,02 €
R-ICE	10 273,36 € – 13 652,22 €
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	
Stammzellentnahme	3 701,58 € - 4 440,07 €
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	28 304,67 €
Gesamt	32 006,25 € – 32 744,74 €
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Stammzellentnahme + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	6 379,86 € – 9 921,01 € 3 701,58 € - 4 440,07 € 28 304,67 €
Gesamt	38 386,11 € - 42 665,75 €
R-ICE-Induktionschemotherapie + Stammzellentnahme + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	10 273,36 € – 13 652,22 € 3 701,58 € - 4 440,07 € 28 304,67 €
Gesamt	42 279,61 € – 46 396,96 €
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Stammzellentnahme + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	6 292,56 € – 12 143,78 € 3 701,58 € - 4 440,07 € 28 304,67 €
Gesamt	38 298,81 € – 44 888,52 €
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	
Stammzellentnahme/Bezug	Nicht bezifferbar
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	54 438,60 € – 62 018,26 €
Gesamt	Nicht bezifferbar
Gesamt	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
R-GDP-Induktionstherapie + Stammzellentnahme/Bezug + Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation	6 379,86 € – 9 921,01 € Nicht bezifferbar 54 438,60 € – 62 018,26 €
Gesamt	Nicht bezifferbar
R-ICE-Induktionstherapie + Stammzellentnahme/Bezug + Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation	10 273,36 € – 13 652,22 € Nicht bezifferbar 54 438,60 € – 62 018,26 €
Gesamt	Nicht bezifferbar
R-DHAP-Induktionstherapie + Stammzellentnahme/Bezug + Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation	6 292,56 € – 12 143,78 € Nicht bezifferbar 54 438,60 € – 62 018,26 €
Gesamt	Nicht bezifferbar

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odronextamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 6 <u>Zyklus 2 – 4:</u> 3 <u>Erhaltungstherapie:</u> 1	34,3 – 34,6	3 430 € - 3 460 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
CAR-T-Zell-Therapien: Lymphozytendepletion					
Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	3	3,0	300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Lösung				
Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie					
Induktionstherapien					
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 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 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €
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:	
Odronextamab	358 941,59 € – 363 437,85 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>177,60 € – 177,93 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	
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	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
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: 15. November 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Odronextamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 6 <u>Zyklus 2 – 4:</u> 3 <u>Erhaltungstherapie:</u> 1	34,3 –34,6	3 430 € - 3 460 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab					
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 €
Tafasitamab + Lenalidomid					
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	monoklonalen Antikörpern				

1. 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:

c) 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.

d) 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.

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

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

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

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

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

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

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Odronextamab
(Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien)**

Vom 22. Januar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 13. Januar 2026 (BAnz AT 12.02.2026 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

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

Odronextamab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2024):

Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Odronextamab 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 Odronextamab 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 beziehungsweise relevanter Unterschied

Ø: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

- 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

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 beziehungsweise relevanter Unterschied

Ø: 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 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

circa 600 bis 1 240 Patientinnen und Patienten

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-100), 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

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 Ordspono (Wirkstoff: Odronektamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. September 2025):

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

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

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

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

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

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:	
Odronektamab	358 941,59 € – 363 437,85 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	177,60 € – 177,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individualisierte Therapie unter Auswahl von	
Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel	
Axicabtagen-Ciloleucel	230 621,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	768,44 €
Lisocabtagen maraleucel	227 500,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	759,45 €
Tisagenlecleucel	239 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	419,90 €
Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer beziehungsweise allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	
Induktionstherapien	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen	
Rituximab	5 383,80 € – 8 413,88 €
Gemcitabin	719,68 € – 1 079,52 €
Dexamethason	44,52 € – 79,82 €
Cisplatin	231,86 € – 347,79 €
R-GDP	6 379,86 € – 9 921,01 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen inklusive optionaler Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 383,80 € – 10 767,60 €
Dexamethason	44,52 € – 79,82 €
Cytarabin	577,36 € – 866,04 €
Cisplatin	286,88 € – 430,32 €
R-DHAP	6 292,56 € – 12 143,78 €
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	726,40 € – 1 185,00 €
Etoposid	460,68 € – 691,02 €
R-ICE	10 273,36 € – 13 652,22 €
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	
Stammzellentnahme	3 701,58 € – 4 440,07 €
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	28 304,67 €
Gesamt	32 006,25 € – 32 744,74 €
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Stammzellentnahme + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	6 379,86 € – 9 921,01 € 3 701,58 € – 4 440,07 € 28 304,67 €
Gesamt	38 386,11 € – 42 665,75 €
R-ICE-Induktionschemotherapie + Stammzellentnahme + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	10 273,36 € – 13 652,22 € 3 701,58 € – 4 440,07 € 28 304,67 €
Gesamt	42 279,61 € – 46 396,96 €
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Stammzellentnahme + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	6 292,56 € – 12 143,78 € 3 701,58 € – 4 440,07 € 28 304,67 €
Gesamt	38 298,81 € – 44 888,52 €
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	
Stammzellentnahme/Bezug	Nicht bezifferbar
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	54 438,60 € – 62 018,26 €
Gesamt	Nicht bezifferbar
Gesamt	



Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient			
R-GDP-Induktionstherapie + Stammzellentnahme/Bezug + Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation		6 379,86 € – 9 921,01 € Nicht bezifferbar 54 438,60 € – 62 018,26 €			
Gesamt		Nicht bezifferbar			
R-ICE-Induktionstherapie + Stammzellentnahme/Bezug + Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation		10 273,36 € – 13 652,22 € Nicht bezifferbar 54 438,60 € – 62 018,26 €			
Gesamt		Nicht bezifferbar			
R-DHAP-Induktionstherapie + Stammzellentnahme/Bezug + Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation		6 292,56 € – 12 143,78 € Nicht bezifferbar 54 438,60 € – 62 018,26 €			
Gesamt		Nicht bezifferbar			
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2025)					
Sonstige GKV-Leistungen:					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odronextamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 6 Zyklus 2 – 4: 3 Erhaltungstherapie: 1	34,3 – 34,6	3 430 € – 3 460 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
CAR-T-Zell-Therapien: Lymphozytendepletion					
Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel					
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 €
Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie					
Induktionstherapien					
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 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
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 €
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:	
Odronextamab	358 941,59 € – 363 437,85 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	177,60 € – 177,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	
Polatuzumab Vedotin	44 950,80 €
Bendamustin	6 148,05 €
Rituximab	16 151,40 €
Gesamt	67 250,25 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	65,82 € – 66,15 €



Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient			
Tafasitamab + Lenalidomid					
Tafasitamab		101 821,50 €			
Lenalidomid		428,68 €			
Gesamt		102 250,18 €			
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten		10,49 €			
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2025)					
Sonstige GKV-Leistungen:					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odronextamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 6 Zyklus 2 – 4: 3 Erhaltungstherapie: 1	34,3 – 34,6	3 430 € – 3 460 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab					
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 €
Tafasitamab + Lenalidomid					
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €

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

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

- Erwachsene mit 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.
- 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.



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

6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V
Bei dem Arzneimittel Odronextamab handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

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

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

II.

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

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

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

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

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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 Odronextamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien) - Gem



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Odronextamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Odronextamab
- **Handelsname:** Ordspono
- **Therapeutisches Gebiet:** Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Regeneron GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-08-01-D-1230

Fristen

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

Anwendungsbegleitende Datenerhebung: Odronextamab

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 1,28 MB)

Modul 2

(PDF 410,47 kB)

Modul 3

(PDF 2,63 MB)

Modul 4

(PDF 4,80 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,35 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Odronextamab (Ordspono)

Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige 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 für Odronextamab 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 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 für Odronextamab als Monotherapie:

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

Stand der Information: August 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1248/>

03.11.2025 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.11.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 902,75 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 217,70 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.11.2025
 - Mündliche Anhörung: 08.12.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.12.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(WORD 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.11.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Odronextamab - 2025-08-01-D-1230*). 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 08.12.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.12.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Januar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.08.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Dezember 2025 um 14:15 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Regeneron GmbH	24.11.2025
Gilead Sciences GmbH	13.11.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.11.2025
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	20.11.2025
AstraZeneca GmbH	21.11.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.11.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)	24.11.2025

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Regeneron GmbH						
Frau Briswalter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Rüb	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Flach	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Gottswinter	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Gilead Sciences GmbH						
Herr Dr. Finzsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herr Dr. Kirschner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau MacDonald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AstraZeneca GmbH						
Frau von Salisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Schulze	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, GLA						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Heß	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Frau Groetsch	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Lehle	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Regeneron GmbH

Datum	24. November 2025
Stellungnahme zu	Odronextamab (Odspono®), Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vorthapien 2025-08-01-D-1230
Stellungnahme von	Regeneron GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 3. November 2025 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Odronextamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL], nach ≥ 2 Vorthérapien) auf der Website des G-BA unter der Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1230 veröffentlicht. Die Regeneron GmbH (im Folgenden: Regeneron) als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer für das Inverkehrbringen sowie das Nutzendossier von Odronextamab (Ordspono®) möchte im Folgenden zur genannten Nutzenbewertung Stellung nehmen.	
Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Die vom G-BA bestimmte zVT im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären (r/r) DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien unterschied zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung des IQWiG folgende Teilpopulationen und lautete jeweils wie folgt: <u>zVT für Teilpopulation 1):</u> „<i>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</i>“: „individualisierte Therapie unter Auswahl von • Tisagenlecleucel, • Axicabtagen-Ciloleucel, • Lisocabtagen maraleucel, • einer Induktionstherapie mit	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.3 ff.: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: e) <u>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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Odronextamab: Individualisierte Therapie unter Auswahl von – Tisagenlecleucel, – Axicabtagen-Ciloleucel, – Lisocabtagen maraleucel,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- o R-GDP oder - o R-DHAP oder - o R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und • einer Induktionstherapie mit - o R-GDP oder - o R-DHAP oder - o R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie“ <u>zVT für Teilpopulation 2):</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 nicht infrage kommen“: • „Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid“ [1]. Grundsätzlich folgt Regeneron einer zVT-Bestimmung für zwei getrennte Teilpopulationen. Jedoch ist vor dem Hintergrund der sich rapide wandelnden Therapielandschaft – einschließlich eines seit Etablierung	– 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 f) <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>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von CAR-T-Zelltherapien grundlegend veränderten Therapiealgorithmus – aus Sicht von Regeneron eine Aktualisierung der zVT zwingend erforderlich, um den aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse und derzeitigen Therapiestandard angemessen abzubilden. Insbesondere sind die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab sowie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab tesirin als spezifisch für mehrfach vorbehandelte Patienten zugelassene, hochwirksame und in der Versorgung etablierte Wirkstoffe als Bestandteil der zVT zu berücksichtigen. Umgekehrt können einige Therapieoptionen, deren therapeutische Relevanz in fortgeschrittenen Therapielinien sich deutlich verringert hat, nicht länger als zweckmäßig angesehen werden. Zudem ergibt sich aus dem veränderten Therapiealgorithmus auch ein Anpassungsbedarf hinsichtlich der Kriterien zur Aufteilung der Patientenpopulation in die zwei Teilpopulationen. Für beide Teilpopulationen ist, v. a. aufgrund der hohen Heterogenität des Patientenkollektivs hinsichtlich Vortherapien, Risikofaktoren, Komorbiditäten etc., eine patientenindividuelle Therapieauswahl erforderlich. Zusammengefasst ergibt sich aus Sicht von Regeneron gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse folgende zVT für Odronextamab: <u>zVT für Teilpopulation 1): Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen:</u>	Zweckmäßige Vergleichstherapie für Odronextamab als Monotherapie: – Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder – Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid [...] <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Odronextamab folgende Wirkstoffe zugelassen: Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Epcoritamab, Etoposid, Glofitamab, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, 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.

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von • Axicabtagen ciloleucel, • Lisocabtagen maraleucel, • Tisagenlecleucel. <u>zVT für Teilpopulation 2):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen: Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von • Epcoritamab, • Glofitamab, • Loncastuximab tesirin. Im Folgenden wird diese Aktualisierung der zVT aus Sicht von Regeneron im Detail erörtert. <i>Begründung der zVT-Aktualisierung</i> Aufgrund des rapiden Wandels der Therapielandschaft – mit einer ganzen Reihe innerhalb weniger Jahre neu zugelassener Therapieoptionen spezifisch im vorliegenden Anwendungsgebiet des r/r DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien und einem damit einhergehend grundlegend veränderten Therapiealgorithmus – ist aus Sicht von Regeneron die Aktualität der zur Bestimmung der zVT herangezogenen Evidenz und Therapieempfehlungen von besonderer Bedeutung. Da die zVT-Bestimmung des G-BA auf einer bereits im September 2023 durchgeführten Evidenzrecherche und somit wesentlich auf den Empfehlungen in Leitlinien beruht, die schon vor der Zulassung und Etablierung mehrerer neuartiger hochwirksamer Wirkstoffe erstellt wurden [2], spiegelt sie den veränderten Therapiealgorithmus und den Wandel des Therapiestandards nicht wider. Damit die zVT den aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkennt-	zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Glofitamab (Beschluss vom 6. November 2025) – 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
--	--

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nisse und die patientenindividuell bestmögliche und zweckmäßige (Vergleichs-)Behandlung abbildet, sind folgende Aktualisierungen im Hinblick auf den Zuschnitt der Teilpopulationen sowie die von der zVT umfassten Wirkstoffe erforderlich. <i>Zu Teilpopulation 1)</i> 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 Hochdosismethotrexat (HDCT), als zweckmäßige Optionen im Rahmen einer individualisierten Therapie an. Empfehlungen für eine bevorzugte Erwägung einer solchen SZT finden sich noch in älteren Leitlinien [3, 4], 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 und sich derzeit in Überarbeitung befindet. Aktuellere Leitlinien hingegen – wie die spezifisch für den deutschen Kontext wichtige Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), die europäische Leitlinie der <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO) und die regelmäßig aktualisierte US-amerikanische Leitlinie des <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN), zu der eine Vorgängerversion auch in der Evidenzrecherche des G-BA identifiziert worden war [2] – empfehlen eine SZT nach Chemoimmuntherapie und HDCT nicht mehr als regelhafte	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 rezidivierten oder refraktären DLBCL nach mindestens zwei Therapielinien limitiert. Das zugelassene Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet [5-7]. So wird in der 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 [6]. 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“ [5]. Ähnlich wird auch in der ESMO-Leitlinie eine autologe SZT nicht als Therapieoption aufgeführt und eine allogene SZT nur als nachrangige Option für ausgewählte, junge Patienten mit Rezidiv nach einer CAR-T-Zelltherapie erwogen. Als Standard gilt auch hier für alle geeigneten Patienten eine CAR-T-Zelltherapie [7]. 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 Teilpopulation 1): Zum einen ist nur noch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie als Kriterium für die Zuteilung zur Teilpopulation 1) zu berücksichtigen, da die CAR-T-Eignung in der	ist hinsichtlich der Eignung beziehungsweise 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. <u>Patientengruppe a)</u> 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. In den jeweiligen Nutzenbewertungen wurde für Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss des G-BA vom 21. Dezember 2023) sowie für Lisocabtagen maraleucel (Beschluss des G-BA vom 6. April 2023) festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da jeweils 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 drastisch verringerten therapeutischen Stellenwerts und des im Vergleich zu CAR-T-Zelltherapien und weiteren Wirkstoffen wie bispezifischen 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 wiederholten 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 [8-11]. Des Weiteren wurde vielfach 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 ausschlaggebend für die	einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. 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^{20,21} 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

²⁰ 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/diffuses-grosszelligen-b-zell-lymphom-dlbc/>

²¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieentscheidung ist [5, 8, 10, 11], konsistent mit den Empfehlungen in aktuellen Leitlinien [5-7]. <i>Zu Teilpopulation 2)</i> Für Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine SZT nicht infrage kommen, sieht der G-BA weiterhin die Kombinationstherapien Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab sowie Tafasitamab + Lenalidomid als zVT an. Wie bereits mit den obigen Erläuterungen zu Teilpopulation 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 ab der Drittlinie 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 Teilpopulation 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;	Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden.^{22,23} 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.²⁴ Rituximab ist in der vorliegenden Indikation nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen. Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar.²⁵ Aus den

²² 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

²³ 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/>

²⁴ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

²⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 18.01.2024 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2024. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vielmehr sind neuere gezielte Therapieoptionen mit höherer Wirksamkeit zu berücksichtigen. Zudem erfordert eine bestmögliche Therapie eine patientenindividuelle Therapieauswahl, da die konkrete Therapieeignung von der Art, Anzahl und dem Ansprechen auf Vortherapien, Komorbiditäten, Risikofaktoren etc. abhängt. Somit ist auch für Teilpopulation 2) eine individualisierte Therapie als zVT zu bestimmen. Die vom G-BA als zVT benannten Kombinationstherapien Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid werden in Leitlinien regelhaft als Optionen der Zweitlinienbehandlung für Teilpopulation 2) empfohlen [3, 5, 6]. Darüber hinaus ist Rituximab schon in der Erstlinientherapie Standard für nahezu alle Patienten (als Bestandteil eines Immunchemotherapie-Regimes 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 Patienten mit einem IPI-Score [<i>International Prognostic Index</i>] von 2–5; insbesondere in Kombination mit dem sog. R-CHP-Immunchemotherapie-Regime) [3, 5, 6]. Somit ist die Kombination Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab nur noch für ausgewählte Patienten eine aussichtsreiche Option in der dritten oder späteren Linie. Die ESMO-Leitlinie führt diese Kombination entsprechend explizit nur für Patienten ohne vorherige Polatuzumab-Therapie als Therapieoption auf (nachrangig nach den bevorzugt empfohlenen bispezifischen Antikörpern, siehe unten) [7]. Auch im Rahmen eines kürzlichen Nutzenbewertungsverfahrens im Anwendungsgebiet wurde von klinischen Fachexperten bestätigt, dass ein Einsatz von Polatuzumab ab dem zweiten Rezidiv nicht sinnvoll ist, wenn es bereits zuvor eingesetzt wurde [11]. Hinzu kommt, dass Bendamustin	Stellungnahmen der klinischen Sachverständigen in den Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidierten/refraktären DLBCL in der zweiten Therapielinie beziehungsweise 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine langanhaltende Suppression der T-Zell-Funktion induziert und somit die Durchführbarkeit oder Wirkung möglicher T-Zell-abhängiger Folge-therapien, insbesondere bispezifischer Antikörper oder CAR-T-Zell-therapien, beeinträchtigen kann [3, 5, 6]. 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 [3]. Tatsächlich konnten die Daten in einer retrospektiven <i>Real-World</i>-Analyse nicht bestätigt werden [12], wie auch die DGHO in ihrer Leitlinie betont [5]. 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 [3]. 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 beispielsweise Loncastuximab tesirin (siehe unten) vorzuziehen sind [8]. 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 [5, 6]. Des Weiteren ist zu betonen, dass das Patientenkollektiv des hier zu bewertenden Wirkstoffs	Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Wirkstoffe Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen für die vorliegende Patientengruppe zur Verfügung. In der Leitlinie der NCCN und den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften werden diese Therapieoptionen empfohlen. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphan-Status konnte jeweils für Epcoritamab mit Beschluss vom 17. April 2025 und Glofitamab mit Beschluss vom 6. November 2025 ein Zusatznutzen nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese Therapieoptionen in der derzeit gültigen Fassung der S3-Leitlinie nicht angeführt. Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie werden für den vorliegenden Beschluss nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Odronextamab für eine hochwirksame gezielte Therapie mit dem Ziel einer langfristigen Remission und potenziell einer Kuration – wie der Therapie mit einem bispezifischen Antikörper (siehe unten) – infrage kommt. Aus diesen Gründen besteht aus Sicht von Regeneron im vorliegenden Anwendungsgebiet keine regelhafte Indikation der diskutierten Kombinationstherapien, v. a. aufgrund ihrer möglicherweise mangelnden Wirksamkeit in späteren Therapielinien, sodass sie nicht als Teil der zVT erachtet werden. Vielmehr sind aus Sicht von Regeneron die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab sowie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab tesirin als zweckmäßig anzusehen. Diese neuartigen, zielgerichteten Therapieoptionen sind 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 [13-15]. Insbesondere für die bispezifischen Antikörper wird aufgrund ihrer Fähigkeit zum Erreichen langfristig anhaltender Remissionen ein kuratives Potenzial diskutiert [5, 8, 16, 17]. Aktuelle Leitlinien, die nach der Zulassung dieser drei Wirkstoffe erstellt wurden, sprechen deutliche Empfehlungen für deren Einsatz aus. So empfiehlt die NCCN-Leitlinie Epcoritamab und Glofitamab neben CAR-T-Zelltherapien als „<i>preferred regimens</i>“ zur Behandlung des r/r DLBCL ab der Drittlinie sowie Loncastuximab tesirin unter „<i>other recommended regimens</i>“ [6]. Die DGHO-Leitlinie empfiehlt Epcoritamab	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. <u>Patientengruppe b)</u> 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 und GLA verschiedene Chemo- beziehungsweise 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. In der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
oder 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-Zelltherapie infrage kamen [5]. Dies deckt sich mit der Position der DGHO in ihrer Stellungnahme zum Beratungsgespräch zu Odronextamab im Rahmen der Beteiligung von Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB V i. V. m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 [18]. Die ESMO-Leitlinie empfiehlt alle zugelassenen bispezifischen Antikörper – neben Epcoritamab und Glofitamab auch bereits den zu bewertenden Wirkstoff Odronextamab – gleichermaßen als bevorzugte Therapieoption für Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet ist. Loncastuximab tesirin wird als weitere empfohlene Therapieoption benannt [7]. Im Einklang hiermit wurde aus wiederholten Aussagen klinischer Sachverständiger im Rahmen mehrerer kürzlicher Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet deutlich, dass diese neueren Substanzen, insbesondere die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab, im deutschen Versorgungskontext bereits fester Bestandteil der Therapielandschaft sind und v. a. nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie den Therapiestandard darstellen [8-11, 17]. Hierbei sei auch angemerkt, dass für den Wirkstoff Glofitamab die	Nutzenbewertung wurde für Polatuzumab Vedotin festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Erneute Nutzenbewertung aufgrund der Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze bei Orphan-Drugs; Beschluss vom 20. Juni 2024). 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 tesirin²⁶ ging hervor, dass die genannten Kombinationschemotherapien keinen relevanten Stellenwert in der vorliegenden Therapiesituation aufweisen – insbesondere da die genannten Kombinationstherapien beziehungsweise die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits zuvor innerhalb der Therapiesequenz eingesetzt worden sind. Die

²⁶ Zusammenfassende Dokumentation des Nutzenbewertungsverfahrens zu D-936 Loncastuximab tesirin, Beschluss vom 2. November 2023

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ursprünglich bedingte Zulassung inzwischen in eine Vollzulassung übergegangen ist. <i>Fazit – zVT aus Sicht von Regeneron</i> Zusammengefasst ist aus Sicht von Regeneron die zVT gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse <u>für Teilpopulation 1):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen: Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von • Axicabtagen ciloleucel, • Lisocabtagen maraleucel, • Tisagenlecleucel; <u>für Teilpopulation 2):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen: Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von • Epcoritamab, • Glofitamab, • Loncastuximab tesirin.	genannten Kombinationstherapien werden nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Wirkstoffe Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie sowie Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen für die vorliegende Patientengruppe zur Verfügung. In den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften werden diese Therapieoptionen empfohlen. In der NCCN Leitlinie werden die Therapieoptionen Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie empfohlen, die Kombination Glofitamab mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird in der derzeit gültigen Fassung der NCCN Leitlinie nicht angeführt. Bei der Nutzenbewertung konnte jeweils für Loncastuximab tesirin mit Beschluss vom 2. November 2023 und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin mit Beschluss vom 6. November 2025 ein Zusatznutzen nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphan-Status konnte jeweils für Epcoritamab mit Beschluss vom 17. April 2025 und Glofitamab mit Beschluss vom 6. November 2025 ein Zusatznutzen nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese Therapieoptionen in der derzeit gültigen Fassung der S3-Leitlinie nicht angeführt. Loncastuximab tesirin, Epcoritamab, Glofitamab als Monotherapie und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin werden für den vorliegenden Beschluss nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt II 1.3.2 S. II.10 bis II.12	Stellungnahme zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation Hintergrund Die im Dossier zu Odronextamab dargestellte Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet des r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien beruht wesentlich auf der Herleitung aus dem kürzlichen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Epcoritamab (D-1133 [19 (S. 31 f.)]), einschließlich der dort durch das IQWiG vorgenommenen Aufteilung auf die zwei Teilpopulationen [20 (S. 6)]. Die Herleitungen unterscheiden sich lediglich in einem Punkt: Ausgangspunkt der Herleitung im Epcoritamab-Dossier ist eine prognostizierte Fallzahl der jährlichen Inzidenz, die auf einer von verschiedenen Annahmen abhängigen Extrapolation älterer, bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren vorgelegter Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) basiert. Diese prognostizierte Fallzahl der Inzidenz wurde im Dossier zu Odronextamab durch den neuesten verfügbaren tatsächlich beobachteten Wert der Fallzahl aus einer aktuellen Datenanfrage beim ZfKD ersetzt. Stellungnahme von Regeneron zur Bewertung des IQWiG	Aus den Tragenden Gründen, 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S.12: Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Glofitamab im gleichen Anwendungsgebiet zugrunde gelegt (Beschluss vom 6. November 2025). Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet, liegt aber in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Patientenzahlen des vorherigen Verfahrens zu Glofitamab im Anwendungsgebiet. Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Glofitamab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 5. November 2025). Hier liegt eine valide Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-

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 ist diese aktualisierte Inzidenz aus dem Dossier zu Odronextamab aufgrund ihrer Aktualität und insbesondere aufgrund ihrer im Vergleich zur Modell- und Annahmen-abhängigen Extrapolation deutlich geringeren Unsicherheit klar als valider anzusehen als die in vorherigen Verfahren dargestellten Inzidenzwerte. Das IQWiG schreibt hingegen in seiner Nutzenbewertung, dass „die vom pU angenommene Inzidenz nicht zwingend eine bessere Annäherung als die Angabe aus dem früheren Verfahren zu Epcoritamab“ sei [1 (S. II.11 f.)]. Wie das IQWiG zu diesem Schluss kommt, ist jedoch aus der Nutzenbewertung nicht ersichtlich, da mögliche Unsicherheiten ausschließlich für die im Odronextamab-Dossier dargestellten ZfkD-Daten diskutiert werden, jedoch nicht für das Vorgehen der Extrapolation und die daraus prognostizierte Inzidenz aus dem Verfahren zu Epcoritamab; ein Vergleich der Validität ist somit anhand der Nutzenbewertung des IQWiG nicht möglich. Daher wird im Folgenden zunächst die im Epcoritamab-Dossier herangezogene Methodik der Extrapolation älterer Inzidenzdaten zur Prognose der Fallzahl der jährlichen Inzidenz diskutiert, mit einem Fokus auf die damit verbundenen gravierenden Unsicherheiten. Insbesondere wird hierbei darauf eingegangen, dass die prognostizierten Trends für die Entwicklung der Inzidenz sich in tatsächlich beobachteten Inzidenzdaten nicht widerspiegeln.	Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

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)
	Anschließend werden die vom IQWiG in der Nutzenbewertung zu Odronexamab aufgeführten möglichen Unsicherheiten der Daten aus der aktuellen ZfKD-Anfrage erörtert und im Hinblick auf ihr mögliches Ausmaß eingeordnet. <i>Unsicherheiten der Extrapolation und Prognose von Inzidenzwerten aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren</i> Im Nutzendossier zu Epcoritamab werden für die Jahre 2016–2018 Daten zur Fallzahl der jährlichen Inzidenz des DLBCL angegeben, die aus einer ZfKD-Datenanfrage stammen, die bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren (zu den Wirkstoffen Glofitamab und Polatuzumab Vedotin) veröffentlicht worden waren [19, 21, 22]. Diese von den deutschen Krebsregistern erhobenen und vom ZfKD kuratierten Daten wären aus Sicht von Regeneron eine belastbare Datengrundlage als Ausgangspunkt für die Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation. Die im Dossier dargestellte Herleitung beruht jedoch nicht direkt auf diesen Daten des ZfKD bis 2018, sondern auf einer Prognose der Fallzahl der Inzidenz für das Jahr 2023, die ebenfalls bereits in den Nutzenbewertungsverfahren zu Glofitamab und Polatuzumab Vedotin vorgelegt worden war [21, 22]. Die Prognose bzw. Extrapolation wurde hierbei nicht unmittelbar auf Basis von Fallzahlen vorgenommen, sondern auf Basis von Inzidenzraten, was eine Umrechnung in Fallzahlen in einem zweiten Schritt erforderlich machte. Die Methodik wird im	

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)
	Dossier zu Glofitamab wie folgt angegeben [21 (S. 22)]: „Die Prognose der Inzidenz des DLBCL erfolgte regressionsanalytisch. Mithilfe einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von loglinearen Modellen die aktuellen Trends im Verlauf der Inzidenz (je 100 000 Einwohner) der Jahre 1999 bis 2018, seit der letzten Trendänderung, ermittelt. Die altersgruppen- und geschlechts-spezifischen Glättungsparameter bzw. mittleren jährlichen prozentualen Änderungen wurden mit den aktuellen Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) von 2018 multipliziert und zu diesen hinzuaddiert, um die Werte des Jahres 2019 zu bestimmen. Analog wurde mit den darauffolgenden Jahren verfahren. Die Schätzung der Parameter erfolgte anhand der Joinpoint Trend Analysis Software, die vom US-amerikanischen National Cancer Institut (NCI) auf dessen Webseite zur Verfügung gestellt und vom RKI sowie vom US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) zur Vorhersage epidemiologischer Kennzahlen verwendet wird [...]. Die Multiplikation der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) aus [Schritt 1] mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts, geteilt durch 100 000, ergaben die inzidenten Fallzahlen des DLBCL. Für die Bevölkerungszahlen bis 2021 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand (zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres) herangezogen [...]. Für die Bevölkerungszahlen ab 2022 wurde die 14. Koordinierte Bevölkerungs-	

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)
	vorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) verwendet, die von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung ausgeht [...]. Diese Vorgehensweise folgt dem RKI, wie in seinem aktuellen Berichtsheft ‚Krebs in Deutschland für 2017/2018‘ beschrieben [...]“. Analog wurde auch in der kürzlichen Neubewertung von Glofitamab verfahren [23], zu der der Beschluss des G-BA am 06.11.2025 veröffentlicht wurde [24]. Aus Sicht von Regeneron ist dieses Vorgehen mit einer Reihe bedeutsamer Unsicherheiten verbunden: 1. Zum einen unterliegt die Extrapolation der Inzidenz der starken Annahme, dass die mittleren jährlichen Veränderungen seit der letzten Trendänderung, ermittelt über einen langen, 20-jährigen Zeitraum von 1999 bis 2018, auch die kurzfristige zukünftige Inzidenzentwicklung korrekt abbilden. Das gewählte Vorgehen kann möglicherweise bestehende kurzfristigere Trendänderungen innerhalb des betreffenden Zeitraums u. U. nicht adäquat abbilden; und es ist nicht beschrieben, dass eine Prüfung der zugrundeliegenden Daten auf solche kurzfristigeren, ggf. zeitlich begrenzten, Trendänderungen durchgeführt worden wäre [21, 22]. Von ausgeprägten kurzfristigen Trendänderungen im Hinblick auf die Inzidenzraten ist jedoch aufgrund zunehmend differenzierter Diagnosen und Kodierungen in der Versorgung im	

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)
	betreffenden Zeitraum auszugehen. So wurde bereits in früheren Nutzenbewertungen diskutiert, dass es hierdurch vermutlich zwischenzeitlich zu einer unverhältnismäßig hohen (scheinbaren) Steigerung der Inzidenz kam, sodass in der Folge Extrapolationen auf Basis mittlerer Steigerungsraten zu deutlichen Überschätzungen führen würden [39 (S. II.13), 40 (S. II.11)]. 2. Des Weiteren beruht die Prognose nicht auf Fallzahlen der Inzidenz, sondern auf Inzidenzraten, was mehrere weitere Unsicherheiten mit sich bringt. Erstens ist hierdurch die Validität der Datengrundlage nicht nur von der Erhebung der inzidenten Fälle abhängig, sondern zusätzlich auch von der Erhebung der Größe der Gesamtbevölkerung als Referenzpopulation. Unpräzise Daten zur Gesamtpopulation, Änderungen in der Erhebungsmethodik im betreffenden Zeitraum seit 1999 oder (scheinbare) kurzfristige Änderungen der Referenzpopulation, wie beispielsweise nach dem Zensus 2011, könnten demnach zu Verzerrungen der Prognose führen. Zweitens – und womöglich noch bedeutsamer – war hierdurch eine Umrechnung der prognostizierten Inzidenzraten in Fallzahlen auch für zukünftige Jahre erforderlich, zu denen noch keine Daten zur Gesamtbevölkerung	

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)
	vorlagen. Demnach mussten für die Umrechnung mit Unsicherheiten behaftete Modelle zur Bevölkerungsfortschreibung bzw. -entwicklung herangezogen werden. Die für die Jahre 2022–2023 verwendete 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung wurde mittlerweile von der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung abgelöst und entspricht somit nicht mehr der aktuellen Schätzung der Bevölkerungsentwicklung des Statistischen Bundesamts [25]. Des Weiteren ist der Zensus 2022 hervorzuheben, dessen Ergebnisse ebenfalls zu Änderungen der Inzidenzraten – ohne zugrundeliegende Änderung der Fallzahlen – führen dürften, wie auch das ZfKD Regeneron im Rahmen der im Odronextamab-Dossier dargestellten Datenanfrage mitteilte. 3. Der wichtigste Aspekt ist, dass der durch die Extrapolation prognostizierte recht starke Anstieg von etwa 14 % innerhalb von 5 Jahren – von 6.279 beobachteten inzidenten Fällen im Jahr 2018 auf 7.134 prognostizierte Fälle im Jahr 2023 (jeweils einschließlich der Altersgruppe < 18 Jahren) – nicht durch tatsächlich beobachtete Daten gestützt wird. So zeigen die im Dossier zu Epcoritamab angegebenen (ursprünglich aus dem Dossier zu Glofitamab stammenden) Inzidenzwerte für die aus der dortigen ZfKD-Anfrage letztverfügbaren Jahre 2016 bis 2018	

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)
	(6.310, 6.333 und 6.279 Neuerkrankte, inkl. Altersgruppe < 18 Jahre) keine Anzeichen für einen Anstieg der Inzidenz in den Jahren unmittelbar vor dem Startjahr der Extrapolation 2019, sondern zeigen nahezu konstante Fallzahlen der Inzidenz [19, 21]. Ebenso deuten die im Dossier zu Odronextamab angegebenen Inzidenzwerte für die Folgejahre 2019–2022 aus der aktuellen ZfKD-Anfrage (6.264, 6.398, 6.360 und 6.063 neuerkrankte Erwachsene) nicht auf einen über zufällige jährliche Schwankungen hinausgehenden Anstieg hin; vielmehr bleiben auch hier die Fallzahlen aus den Krebsregistern über die Jahre hinweg weitgehend konstant. Daher ist davon auszugehen, dass die prognostizierte starke Steigerung nicht die Realität abbildet, sondern, wie unter Punkt 1 diskutiert, ein durch (scheinbar) hohe Steigerungsraten in der Vergangenheit und/oder durch weitere fälschliche Annahmen oder Daten verursachtes Artefakt der Extrapolation ist. <i>Einordnung der vom IQWiG diskutierten möglichen Unsicherheiten der im Dossier zu Odronextamab dargestellten ZfKD-Daten</i> Das IQWiG gibt in der Nutzenbewertung (S. II.10) drei Aspekte an, die zu möglichen Unsicherheiten der im Dossier zu Odronextamab dargestellten ZfKD-Daten zu Fallzahlen der jährlichen Inzidenz führen könnten.	

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)
	Erstens verweist das IQWiG darauf, dass laut Website des ZfKD die Inzidenzwerte des Berichtsjahres 2022 noch vorläufig seien und mit einem nachträglichen Anstieg im einstelligen Prozentbereich zu rechnen sei. Ein geringfügiger Anstieg der Fallzahl für das Jahr 2022 kann auch aus Sicht von Regeneron nicht ausgeschlossen werden, jedoch ist das Ausmaß des zu erwartenden Effekts – im einstelligen Prozentbereich – deutlich geringer als das oben diskutierte Ausmaß der angenommenen Überschätzung der Inzidenz durch die Inzidenzprognose aus dem Dossier zu Epcoritamab. Die grundsätzlich höhere Validität der Inzidenzdaten aus der aktuellen ZfKD-Abfrage im Vergleich zur Inzidenzprognose aus früheren Verfahren wird hierdurch also nicht infrage gestellt. Das gleiche Bild zeigt sich auch, wenn man anstelle des vorläufigen Berichtsjahres 2022 die Inzidenz des letzten vollständigen Jahres 2021 (6.360 neuerkrankte Erwachsene) oder auch den Durchschnitt der letzten drei vollständigen Jahre (2019–2021; durchschnittlich 6340 neuerkrankte Erwachsene) heranzieht: In allen Fällen weisen die tatsächlich beobachteten Fallzahlen der Inzidenz auf eine Überschätzung der Inzidenz durch die in früheren Verfahren dargestellte Prognose um mehr als 10 % hin. Zudem würde auch eine Verwendung der ZfKD-Daten aus dem Dossier zu Epcoritamab als Ausgangspunkt der Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation – ohne anschließende Extrapolation – zu nahezu identischen Ergebnissen führen.	

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)
	Zweitens verweist das IQWiG darauf, dass das ZfKD zur Bestimmung der Inzidenz neben der Zählung von Fällen auch noch Schätzungen vornehme, da die aktuell vorliegenden Daten aus einigen Regionen Deutschlands noch nicht für die zuverlässige Bestimmung der Erkrankungshäufigkeiten nutzbar seien. Daher könne nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei den aus einer ZfKD-Datenanfrage stammenden Fallzahlen, die dem Dossier zu Epcoritamab zugrunde liegen, um Schätzungen handelt. Hierfür spreche, dass die dort für die Jahre 2016 bis 2018 angegebenen Fallzahlen höher liegen als die neuen Angaben zu gezählten Fällen aus dem Odronextamab-Dossier. Aus Sicht von Regeneron kann eine mögliche Abweichung zwischen tatsächlich gezählten Fällen und Schätzungen zum Ausgleich möglicher regionaler Datenlücken zwar einen (moderaten, s. u.) Einfluss auf den absoluten Wert der Inzidenz haben. Im vorliegenden Fall ist jedoch weniger der absolute Wert der Inzidenz entscheidend, sondern die Frage, ob die in den Krebsregistern erhobenen Daten den in früheren Nutzenbewertungsverfahren prognostizierten starken Anstieg der Inzidenz bestätigen. Für einen solchen Anstieg gibt es jedoch, wie oben bereits diskutiert, weder aus den im Epcoritamab-Dossier noch den im Odronextamab-Dossier dargestellten ZfKD-Daten belastbare Anzeichen. So zeigen weder die im Dossier zu Epcoritamab angegebenen Inzidenzwerte für die dort letztverfügbaren Jahre 2016–2018 (6.310, 6.333 und 6.279	

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)
	Neuerkrankte) noch die im Dossier zu Odronextamab angegebenen Inzidenzwerte für die letztverfügbaren Jahre 2016–2022 (5.840, 6.163, 6.090, 6.264, 6.398, 6.360 und 6.063 neuerkrankte Erwachsene) Hinweise auf einen über zufällige jährliche Schwankungen hinausgehenden Anstieg; vielmehr bleiben die Fallzahlen aus den Krebsregistern in beiden Fällen über die Jahre hinweg weitestgehend konstant. Auch absolut sind die Abweichungen zwischen den im Epcoritamab-Dossier angegebenen, möglicherweise auf Schätzungen des ZfKD beruhenden Fallzahlen und den gezählten Fällen aus dem Odronextamab-Dossier für die in beiden Fällen verfügbaren Berichtsjahre gering. Für das Berichtsjahr 2016 beträgt die Abweichung ca. 7,5 %, für die Berichtsjahre 2017 und 2018 jeweils weniger als 3,5 %. Hinzu kommt, dass die Fallzahlen aus dem Epcoritamab-Dossier auch Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren umfassen (wie auch vom IQWiG in einer Fußnote angemerkt), sodass die Abweichung faktisch noch geringer ist. Drittens gibt das IQWiG an, dass eine Prognose der Fallzahlen der Inzidenz zurzeit schwierig einzuschätzen sei, auch vor dem Hintergrund, dass das RKI im Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ aufgrund der COVID-19-Pandemie auf eine kurzfristige Prognose der Inzidenz verzichtet habe. Auch Regeneron ist der Ansicht, dass Prognosen zur Entwicklung der Inzidenz immer mit Unsicherheiten verbunden sind. Gerade aus diesem Grund stellen aus Sicht von Regeneron möglichst aktuelle, tatsächlich	

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)
	beobachtete Fallzahlen der Inzidenz aus den deutschen Krebsregistern die valideste Datengrundlage dar und sind Prognosen/Extrapolationen, die auf älteren Daten beruhen und/oder von mit Unsicherheiten behafteten Annahmen abhängig sind, regelhaft vorzuziehen. Fazit Zusammengefasst ist aus Sicht von Regeneron die in früheren Nutzenbewertungsverfahren – einschließlich der beiden kürzlichen Neubewertungsverfahren zu Epcoritamab und Glofitamab – herangezogene Prognose der Fallzahl der jährlichen Inzidenz des DLBCL mit erheblichen Unsicherheiten sowohl hinsichtlich der Methodik als auch der Datengrundlage verbunden. Insbesondere spiegelt sich der prognostizierte starke Anstieg der Inzidenz nicht in Daten aus den deutschen Krebsregistern wider, weder in Daten aus einer u. a. dem Epcoritamab-Dossier zugrundeliegenden ZfKD-Anfrage noch aus der im Odronextamab-Dossier dargestellten aktuellen ZfKD-Anfrage. Daher ist aus Sicht von Regeneron die letztverfügbare, vom ZfKD bereitgestellte Fallzahl der Inzidenz die valideste Datengrundlage für die Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation. Entsprechend stellt die im Dossier zu Odronextamab angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten die derzeit verlässlichste Annäherung an die tatsächliche Größe der Zielpopulation dar, da sie eine gravierende systematische Über-	

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)
	schätzung vermeidet, die aus der in vorherigen Verfahren herangezogenen Inzidenzprognose resultierte. Abschließend sei angemerkt, dass die Größe der Zielpopulation dennoch weiterhin als systematisch überschätzt angenommen wird, da die Herleitung der Patientenzahl von einer unrealistischen Therapierate von 100 % sowohl für die Erst- als auch Zweitlinienbehandlung ausgeht. Wie in Modul 3A des Nutzendossiers zu Odronektamab diskutiert, ist aus Sicht von Regeneron von tatsächlichen Therapieraten von nicht über ca. 90–95 % auszugehen. Die Datenlage zu Therapieraten ist jedoch, auch vor dem Hintergrund des dynamischen Wandels der Therapielandschaft, stark beschränkt, sodass eine verlässliche Quantifizierung derzeit nicht möglich ist.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Odronextamab (DLBCL) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 03.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9026/2025-11-03_Nutzenbewertung-IQWiG_Odronextamab_D-1230.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V – Vorgang: 2025-B-213-z Odronextamab [Zugriff: 03.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9028/2025-11-03_Informationen-zVT_Odronextamab_D-1230.pdf.
3. 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/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
4. 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>.
5. 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>.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas, Version 3.2025 - August 18, 2025. [Zugriff: 04.11.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
7. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, Leval Ld, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. (2025): Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. [Zugriff: 17.11.2025]. URL: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2825%2900911-1>.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses – hier: Glofitamab (D-1206 + D-1207). [Zugriff: 05.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1221/2025-09-22_Wortprotokoll_Glofitamab_D-1207.pdf.
12. 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.
13. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2023): tepkinly® 48 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 05.11.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Roche Registration GmbH (2023): Columvi®; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 05.11.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Swedish Orphan Biovitrum AB (2022): Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2025 [Zugriff: 05.11.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses – hier: Glofitamab (D-963). [Zugriff: 05.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-978/2023-12-11_Wortprotokoll_Glofitamab_D-963.pdf.
17. 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.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-017.
19. 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.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]) - Addendum zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 08.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8333/2025-04-17_Addendum-IQWiG_Epcoritamab_D-1133.pdf.
21. Roche Pharma AG (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Glofitamab (Columvi®) - Modul 3A. [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6895/2023_07_28_Modul3A_Glofitamab.pdf.
22. Roche Pharma AG (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Polatuzumab Vedotin (POLIVY®) - Modul 3A. [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7386/2023_12_18_Modul3A_Polatuzumab_RR.pdf.
23. Roche Pharma AG (2025): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Glofitamab (Columvi®) - Modul 3A. [Zugriff: 17.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8772/2025_05_07_Modul3A_Glofitamab_Mono.pdf.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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). [Zugriff: 17.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7518/2025-11-06_AM-RL-XII_Glofitamab_D-1207.pdf.
25. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2025): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021); verwendete Variante: BEV-VARIANTE-02 (Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos). [Zugriff: 11.03.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/6de58694>.

5.2 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	5.11.2025
Stellungnahme zu	Odronextamab/Ordspono® Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1230
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Gilead Sciences GmbH hat keine inhaltliche Anmerkung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Odronextamab/Ordspono® (Anwendungsgebiet: Odronextamab als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-ZellLymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien). Da der Wirkstoff Axicabtagen ciloleucel/Yescarta® der Gilead Sciences GmbH im Indikationsgebiet rezidiviertes oder refraktäres (r/r) DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien zugelassen ist, und der G-BA Axicabtagen ciloleucel im vorliegenden Verfahren zumindest für die Teilpopulation A (Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt) als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, würden Vertreter von Gilead Sciences GmbH gerne an der mündlichen Anhörung als Zuhörer teilnehmen [1, 2].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand der Information: Juli 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Odronextamab (Anwendungsgebiet: Odronextamab als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien). Vorgangsnummer: 2025-08-01-D-1230. Eingereichte Unterlagen des Pharmazeutischen Unternehmers Regeneron GmbH. Modul 3 (Stand: 30.07.2025).

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

Datum	20.11.2025
Stellungnahme zu	Odronextamab (Odspono®) Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) (Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1230)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 03.11.2025 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Odronextamab (Ordspono®) veröffentlicht [1]. In der vorliegenden Nutzenbewertung von Odronextamab wird die folgende Indikation betrachtet: Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien [2]. Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Odronextamab Stellung zu beziehen. Der Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [3], daher ist BMS auch von der Zulassung und Dossierbewertung von Odronextamab betroffen.	
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 der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Odronextamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

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 der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Odronextamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Odronextamab (DLBCL); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 07.11.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-100>.
2. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) (2025). Fachinformation Ordspono®: Stand Juli 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025382/ordspono-r-2-mg-80-mg-und-320-mg-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>, abgerufen am: 07.11.2025.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025. Fachinformation BREYANZI®: Stand Mai 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023659/breyanzi-r-1-1-70-10-6-zellen-ml-1-1-70-10-6-zellen-ml-infusionsdispersion>, abgerufen am: 07.11.2025.
4. 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.

5.4 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	24.11.2025
Stellungnahme zu	Odronextamab (Ordspono)
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Odronextamab (Ordspono) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 03.11.2025 auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht wurde [1]. Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Odronextamab im zugelassenen Anwendungsgebiet (AWG) zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelliges B Zell Lymphom (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien [1, 2]. Versorgungssituation im AWG Das DLBCL ist ein besonders aggressiv verlaufender Subtyp der Non-Hodgkin-Lymphome [3]. Die kombinierte Immuntherapie im Rahmen der Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL hat in der Indikation enorme Behandlungsfortschritte mit sich gebracht [4-8]. Jedoch erleidet ein beträchtlicher Anteil der behandelten Patientinnen und Patienten ein Rezidiv oder spricht nicht adäquat bzw. gar nicht auf die Therapie an [9-12], sodass es sich bei diesem Patientenkollektiv um eine nur schwer behandelbare Patientenpopulation handelt. Die der Nutzenbewertung zu Odronextamab zugrundeliegende Zulassungs-population adressiert exakt diese Patientinnen und Patienten, die nicht auf ihre Vortherapie angesprochen haben [1]. Eine refraktäre Erkrankung geht für die Patientinnen und Patienten mit einer deutlichen Verschlechterung der	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Krankheitsprognose einher [4]. Die Mehrheit der behandelten Patientinnen und Patienten spricht nicht oder nicht ausreichend auf weitere Therapieansätze an und verstirbt binnen weniger Monate an den Folgen dieser aggressiven Lymphom-Erkrankung [13]. Es besteht folglich ein enorm hoher ungedeckter klinischer Bedarf an neuen Therapien in der Indikation des DLBCL. Einordnung der Stellungnahme Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist in Besitz der Vermarktungsrechte von Loncastuximab tesirin (Zulassungsinhaber: ADC Therapeutics (NL) B. V.) für den europäischen Markt. Loncastuximab tesirin wurde am 20.12.2022 seitens der europäischen Kommission als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des r/r DLBCL und des hochmalignen B Zell Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zugelassen und ist seit dem 15.05.2023 auf dem deutschen Markt verfügbar [14, 15]. Sobi beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Odronextamab, da es im Rahmen des Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie für zukünftige Therapien in (angrenzenden) AWGs von allgemeiner Bedeutung sind. Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zu der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im betreffenden AWG.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
Seite I.10 der Nutzen - bewer- tung	Zweckmäßige Vergleichstherapie Das IQWiG legt im Rahmen der Nutzenbewertung die vom G-BA bestimmte zVT wie folgt dar [1]: • „Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt: A. 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) B. gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.3 ff.: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>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</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Odronextamab: Individualisierte Therapie unter Auswahl von – Tisagenlecleucel, – Axicabtagen-Ciloleucel, – Lisocabtagen maraleucel, – einer Induktionstherapie mit ○ R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin) oder ○ R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder ○ R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

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)
	- o einer Induktionstherapie mit ▪ R-GDP oder ▪ R-DHAP oder ▪ R-ICE C. gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie • Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt: - o Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab - o Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid Anmerkung: Loncastuximab tesirin (Zynlonta) ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zugelassen [15]. Somit stellt Zynlonta grundsätzlich für beide Fragestellungen eine geeignete Therapieoption dar. Der G-BA geht davon aus, dass Patienten, die unter Fragestellung 1 fallen, für eine Therapie mit kurativer Intention geeignet sind, während diejenigen, die unter Fragestellung 2 fallen, nicht für eine	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) <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>

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)
	Therapie mit kurativer Intention in Betracht kommen. Es wird davon ausgegangen, dass Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien, für die ein kurativer Therapieansatz verfolgt wird, eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage in Frage kommt. Allerdings kann auch im Rahmen der Behandlung mit Zynlonta eine Kuration erzielt werden, sodass die Therapie nicht per se mit einem palliativen bzw. nicht-kurativen Therapiesetting verbunden sein muss. Sobi widerspricht dieser grundsätzlichen Differenzierung des G-BA nach kurativer und palliativer Intention, die unter anderem auf die Verfügbarkeit von Daten über einen längeren Beobachtungshorizont zurückgeführt werden kann [16]. Sobald Daten zu längeren Nachbeobachtungszeiten verfügbar sind, ist davon auszugehen, dass neben CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation auch noch weitere Wirkstoffe wie Zynlonta als zVT in Fragestellung 1 Berücksichtigung finden werden. Eine Bestrahlung ist im AWG primär im Rahmen der Erstlinientherapie indiziert bzw. bei lokalisierter Erkrankung bei Auftreten eines Rezidivs. Der Empfehlungsgrad im rezidierten und refraktären Krankheitsstadium ist verglichen zu den medikamentösen Behandlungsempfehlungen als schwach einzustufen [10]. Sobi begrüßt daher die Entscheidung Bestrahlung nicht mehr als Teil der zVT in Fragestellung 2 zu berücksichtigen.	Zweckmäßige Vergleichstherapie für Odronextamab als Monotherapie: – Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder – Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid [...] 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.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
		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 beziehungsweise 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

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)
		Patientengruppen in Abhängigkeit von der Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation zu differenzieren. <u>Patientengruppe a)</u> 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. In den jeweiligen Nutzenbewertungen wurde für Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss des G-BA vom 21. Dezember 2023) sowie für Lisocabtagen maraleucel (Beschluss des G-BA vom 6. April 2023) festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da jeweils 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.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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^{27,28} 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,

²⁷ 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/diffuses-grosszelligen-b-zell-lymphom-dlbc/>

²⁸ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
		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.^{29,30} 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.³¹ 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.

²⁹ 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

³⁰ 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/>

³¹ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
		Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar.³² Aus den Stellungnahmen der klinischen Sachverständigen in den Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidierten/refraktären DLBCL in der zweiten Therapielinie beziehungsweise 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

³² National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 18.01.2024 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2024. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology)

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
		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 Wirkstoffe Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen für die vorliegende Patientengruppe zur Verfügung. In der Leitlinie der NCCN und den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften werden diese Therapieoptionen empfohlen. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
		des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphan-Status konnte jeweils für Epcoritamab mit Beschluss vom 17. April 2025 und Glofitamab mit Beschluss vom 6. November 2025 ein Zusatznutzen nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese Therapieoptionen in der derzeit gültigen Fassung der S3-Leitlinie nicht angeführt. Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie werden für den vorliegenden Beschluss nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. 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

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)
		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. <u>Patientengruppe b)</u> 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 und GLA verschiedene Chemo- beziehungsweise Chemoimmuntherapien sowie neuere Substanzen Therapieoptionen dar. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR)

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. In der Nutzenbewertung wurde für Polatuzumab Vedotin festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Erneute Nutzenbewertung aufgrund der Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze bei Orphan-Drugs; Beschluss vom 20. Juni 2024). 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

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
		Sachverständigen im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin³³ ging hervor, dass die genannten Kombinationschemotherapien keinen relevanten Stellenwert in der vorliegenden Therapiesituation aufweisen – insbesondere da die genannten Kombinationstherapien beziehungsweise 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, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie sowie Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen für die vorliegende Patientengruppe zur Verfügung. In den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften werden diese Therapieoptionen empfohlen. In der NCCN Leitlinie werden die Therapieoptionen Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie empfohlen, die Kombination Glofitamab mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird in der derzeit gültigen Fassung der NCCN Leitlinie nicht angeführt. Bei der Nutzenbewertung konnte jeweils für

³³ Zusammenfassende Dokumentation des Nutzenbewertungsverfahrens zu D-936 Loncastuximab tesirin, Beschluss vom 2. November 2023

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
		Loncastuximab tesirin mit Beschluss vom 2. November 2023 und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin mit Beschluss vom 6. November 2025 ein Zusatznutzen nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphan-Status konnte jeweils für Epcoritamab mit Beschluss vom 17. April 2025 und Glofitamab mit Beschluss vom 6. November 2025 ein Zusatznutzen nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese Therapieoptionen in der derzeit gültigen Fassung der S3-Leitlinie nicht angeführt. Loncastuximab tesirin, Epcoritamab, Glofitamab als Monotherapie und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin werden für den vorliegenden Beschluss nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. 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. [...]

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Odronextamab (DLBCL) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A25-100*. 2025 24.11.2025]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9026/2025-11-03_Nutzenbewertung-IQWiG_Odronextamab_D-1230.pdf.
2. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC). *Fachinformation Ordspono® 2 mg, 80 mg und 320 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 07/2025)*. 2025 24.11.2025]; Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025382/ordspono-r-2-mg-80-mg-und-320-mg-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
3. Liu, Y. and S.K. Barta, *Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment*. Am J Hematol, 2019. **94**(5): p. 604-616.
4. Lenz G, C.B., Glaß B, Keil F, and Klapper W *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. 2024. 24.11.2025]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@guideline/html/index.html>.
5. Coiffier, B., et al., *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma*. N Engl J Med, 2002. **346**(4): p. 235-42.
6. Pfreundschuh, M., et al., *Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)*. Lancet Oncol, 2008. **9**(2): p. 105-16.
7. Salles, G., et al., *Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience*. Adv Ther, 2017. **34**(10): p. 2232-2273.
8. Habermann, T.M., et al., *Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(19): p. 3121-7.
9. Coiffier, B., et al., *Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte*. Blood, 2010. **116**(12): p. 2040-5.
10. Borchmann P and Skoetz N. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten - Version 1.0 - AWMF-Registernummer: 018/038OL*. . 2022. 24.11.2025]; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf.
11. Sarkozy, C. and L.H. Sehn, *Management of relapsed/refractory DLBCL*. Best Pract Res Clin Haematol, 2018. **31**(3): p. 209-216.
12. Sehn, L.H. and R.D. Gascoyne, *Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity*. Blood, 2015. **125**(1): p. 22-32.

13. Crump, M., et al., *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study*. Blood, 2017. **130**(16): p. 1800-1808.
14. Europäische Kommission (EC). *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 20.12.2022 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel "Zynlonta - Loncastuximab tesirin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates*. 2022. 24.11.2025]; Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221220157775/dec_157775_de.pdf.
15. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). *Fachinformation Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 11/2024)*. 2024. 24.11.2025]; Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023980/zynlonta-10-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Loncastuximab tesirin (D-936) am 25. September 2023*. 2023. 24.11.2025]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-955/2023-09-25_Wortprotokoll_Loncastuximab-Tesirin_D-936.pdf.

5.5 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	20. November 2025
Stellungnahme zu	Odronextamab (Ordspono) Vorgangnummer 2025-08-01-D1230
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH (Friesenweg 26, 22763 Hamburg)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Stellung zu der am 03.11.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Odronextamab [1]. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation: Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien [2]. AstraZeneca ist ein führendes forschendes pharmazeutisches Unternehmen mit Studienprogrammen in einer Reihe von onkologisch-hämatologischen Indikationen, einschließlich dem DLBCL. Aufgrund dessen ist AstraZeneca von dem oben genannten Verfahren zur Nutzenbewertung betroffen.	
Bestverfügbare Evidenz nicht berücksichtigt Der pharmazeutische Unternehmer leitet basierend auf den Ergebnissen der noch laufenden zulassungsbegründenden einarmigen Phase I Studie ELM-1, der Phase II Studie ELM-2 einen Zusatznutzen für die Behandlung mit Odronextamab ab. Die seitens des pharmazeutischen Unternehmers eingeschlossenen einarmigen Studien stellen laut IQWiG keinen geeigneten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens dar [1]. <u>Anmerkung AstraZeneca:</u>	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.11: <u>[...]</u> <u>Fazit:</u> Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Studien ELM-1 und ELM-2 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das DLBCL ist eine aggressiv verlaufende Erkrankung des lymphatischen Systems, welche unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod führt. Das Therapieziel ist kurativ. Im Rezidiv nach mindestens zwei systemischen Therapielinien ist ohne wirksame Behandlung von einem raschen Fortschreiten der Erkrankung auszugehen. Patient:innen mit r/r DLBCL in der dritten oder einer höheren Therapielinie und einem hohen Internationalen Prognostischen Index (IPI) haben eine schlechtere Prognose. Gemäß dem aktuellen Therapiestandard werden diese Patient:innen bevorzugt mit CAR-T-Zelltherapien, bispezifischen Antikörpern oder anderen zielgerichteten Therapien behandelt. Trotz der verfügbaren Therapieoptionen besteht in diesem Therapiefeld weiterhin ein hoher ungedeckter Bedarf. Bei den internationalen, multizentrischen, offenen Phase1/2-Studien ELM-1 und ELM-2 handelt es sich um die Zulassungsstudien, in der eine Reihe von patientenrelevanten Endpunkten für die Zielpopulation von Odronextamab erhoben wurden. Die entsprechende Evidenz wurde vom Hersteller im Rahmen des Dossiers zur frühen Nutzenbewertung umfassend aufbereitet. Angesichts der hier vorliegenden besonderen Therapiesituation sollte die bestverfügbare Evidenz bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab 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.
Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie am 12.08.2025 durch den G-BA angepasst wurde.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Odronextamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hierbei handelt es sich um einen Zeitpunkt nach Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung durch den pU am 31.07.2025 [1]. <u>Anmerkung AstraZeneca:</u> Während sich die verwendeten Therapieoptionen zwischen der Durchführung des Beratungsgesprächs mit dem G-BA und der Festlegung des Zusatznutzens durch den G-BA grundsätzlich ändern können, wäre es zu begrüßen, wenn entsprechende Änderungen in einem angemessenen zeitlichen Abstand vor Einreichung des Dossiers vorgenommen werden und dem pU mitgeteilt werden. Auf kurzfristige zVT-Änderungen, die erst durch die IQWiG Nutzenbewertung öffentlich werden, kann im Rahmen der Stellungnahmephase nicht regelhaft adäquat eingegangen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. 2025. *Odronextamab (DLBCL). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Projekt: A25-100. Version: 1.0. Stand: 28.10.2025. IQWiG-Berichte – Nr. 2120 [Zugriff: 20.11.2025] Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9026/2025-11-03_Nutzenbewertung-IQWiG_Odronextamab_D-1230.pdf.
2. REGENERON. 2025. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Ordspono® 2 mg, 80 mg und 320 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. [Zugriff: 20.11.2025] Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025382/ordspono-r-2-mg-80-mg-und-320-mg-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.

5.6 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. November 2025 eine Nutzenbewertung zu Odronextamab (Ordspono) von Regeneron GmbH veröffentlicht. Odronextamab 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 1) Patient:innen, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt, sowie 2) Patient:innen, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für 1) eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, einer Induktionstherapie mit R-GDP oder R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und einer Induktionstherapie mit R-GDP oder R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie fest. Das IQWiG sieht für diese Patientengruppe einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da die vorgelegten einarmigen nicht geeignet seien. Für Patientengruppe 2) legt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid fest.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da die vorgelegten Studien als nicht geeignet eingestuft werden. Der Hersteller beansprucht hingegen jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.	
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 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.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Odronextamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der German Lymphoma Alliance (GLA)

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Odronextamab (Ordspono®) ist ein weiteres Verfahren zu neuen Arzneimitteln beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und das erste Verfahren zu Odronextamab. Odronextamab ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Odronextamab <table> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> <tr> <td>Für CAR-T Zelltherapie oder SZT geeignet</td><td>CAR-T Zelltherapie: Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, oder Induktionstherapie, gefolgt von autologer oder allogener SZT</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Für CAR-T Zelltherapie</td><td>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table>				Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Für CAR-T Zelltherapie oder SZT geeignet	CAR-T Zelltherapie: Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, oder Induktionstherapie, gefolgt von autologer oder allogener SZT	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Für CAR-T Zelltherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.	
Subgruppen	ZVT	pU				IQWiG																					
		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																						
Für CAR-T Zelltherapie oder SZT geeignet	CAR-T Zelltherapie: Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, oder Induktionstherapie, gefolgt von autologer oder allogener SZT	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																						
Für CAR-T Zelltherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																						

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
oder SZT nicht geeignet	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid					
Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie, SZT - Stammzelltransplantation						
Unsere Anmerkungen sind:						
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht vollständig. Inzwischen stehen weitere Arzneimittel ab dem zweiten Rezidiv zur Verfügung (in alphabetischer Reihenfolge): Epcoritamab, Glofitamab, Glofitamab in Kombination Gemcitabin/Oxaliplatin, Loncastuximab Tesirin. - Basis dieser Nutzenbewertung sind Daten der Phase-I-Studie ELM-1 und der Phase-II-Studie ELM-2. Die Charakterisierung der Pat. in den verschiedenen Elementen des Dossiers und die Auswahl der für die verschiedenen Endpunkte ausgewählten Patientenpopulationen ist nicht sehr strukturiert und wirkt dadurch intransparent. - In ELM-2 führte die Therapie mit Odronextamab bei 127 Pat. zu einer Ansprechrates von 52%, zu einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,4 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 9,2 Monaten. Ab Monat 12 deutet sich eine Plateaubildung bei der Gesamtüberlebenszeit an. - Die meisten, schweren Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren hämatologisch. Ein Zytokin-Release-Syndrom (CRS) wurde in ELM-2 bei 55,1% der Pat. dokumentiert, davon						

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in 4,7% im Grad ≥ 3. Ein langsames und differenziertes Aufdosierungsschema ist Bestandteil der Fachinformation. In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 bei Arzneimitteln mit kurativem Therapieanspruch erhält Odronextamab auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) diese Bewertung: A Odronextamab ist ein weiterer, wirksamer bispezifischer Antikörper zur Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem FL nach mindestens 2 systemischen Vorthérapien. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber den Therapiealternativen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.	
2. Einleitung 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 einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
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, sofern diese nicht vorher eingesetzt wurden. In den letzten Jahren wurden mehrere Antikörper-basierte Therapie ab dem 2. Rezidiv zugelassen: • Bispezifische Antikörper (in alphabetischer Reihenfolge) - o Epcoritamab [4] - o Glofitamab [5, 6] - o Odronextamab [7] • Antikörper-Wirkstoffkonjugat - o Loncastuximab Tesirin [8] Odronextamab ist ein bispezifischer Anti-CD20xCD3-Antikörper. Er bindet gleichzeitig an zwei Epitope, jeweils an eins auf B- und auf T-Zellen. Odronextamab wird intravenös appliziert. Das empfohlene Therapieschema ist in Tabelle 2 dargestellt: Tabelle 2: Dosierung von Odronextamab <table><tr><td>Zyklus</td><td>Tag</td><td>Dosierung</td><td>Dauer</td></tr></table>	Zyklus	Tag	Dosierung	Dauer	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Zyklus	Tag	Dosierung	Dauer		

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
1	1	0,2 mg	4 h					
	2	0,5 mg	4 h					
	8	2 mg	4 h					
	9	2 mg	4 h					
	15	10 mg	4 h					
	16	10 mg	4 h					
2 – 4	1	160 mg	4 h					
	8	160 mg	1 h (bei guter Verträglichkeit)					
	15	160 mg	1 h					
nach Zyklus 4	alle 2 Wochen	320 mg	1 h					
ab 9 Monate in kompletter Remission (CR)	alle 4 Wochen	320 mg	1 h					
Tabelle 3: Odronextamab beim rezidierten / refraktären DLBCL								
Studie	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	ORR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵
ELM-1	DLBCL ⁶ , nach ≥ 2	-	Odronextamab	60	31,7 ⁷	48,3	4,8	10,2

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier	Therapielinien, nach CAR-T Zelltherapie								
ELM-2	DLBCL, nach ≥2	-	Odronextamab	127	31,5 ⁷	52,0	4,4	9,2	
Dossier	Therapielinien, keine CAR-T Zelltherapie								
¹ N – Anzahl Pat.; ² CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ ORR – Ansprechrage, in %; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ DLBCL – diffuse large cell B cell lymphoma; ⁷ Ergebnis für neue Therapie;									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Odronextamab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Geeignet zum Vergleich bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Diese beinhaltet die in der ZVT vom G-BA aufgelisteten Arzneimittel und Therapiekonzepte. Zusätzlich stehen die folgenden, zugelassenen Therapien zur Verfügung: - Epcoritamab, - Glofitamab, - Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin/Oxaliplatin, - Loncastuximab Tesirin, jeweils in Kombination mit Best Supportive Care.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.3 ff: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <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> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Odronextamab: Individualisierte Therapie unter Auswahl von – Tisagenlecleucel, – Axicabtagen-Ciloleucel, – Lisocabtagen maraleucel, – einer Induktionstherapie mit - o R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin) oder

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		- o R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) <i>oder</i> - 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) <i>oder</i> - o R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) <i>oder</i> - o R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens</u>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Odronextamab als Monotherapie: – Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab - oder – Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid [...] 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

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 beziehungsweise der Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Gemäß S3-Leitlinie liegen diesbezüglich distinkte

Stellungnehmer: DGHO, GLA

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

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		wurde für Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss des G-BA vom 21. Dezember 2023) sowie für Lisocabtagen maraleucel (Beschluss des G-BA vom 6. April 2023) festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da jeweils 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. 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

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Stammzelltransplantation, wird daher vom G-BA als ein weiterer geeigneter Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet. Gemäß den Leitlinien^{34,35} 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

³⁴ 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/diffuses-grosszelligen-b-zell-lymphom-dlbcl>

³⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden.^{36,37} 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.³⁸ 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.

³⁶ 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

³⁷ 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/>

³⁸ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar.³⁹ Aus den Stellungnahmen der klinischen Sachverständigen in den Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidierten/refraktären DLBCL in der zweiten Therapielinie beziehungsweise 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

³⁹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 18.01.2024 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2024. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology)

Stellungnehmer: DGHO, GLA

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

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Wirkstoffe Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen für die vorliegende Patientengruppe zur Verfügung. In der Leitlinie der NCCN und den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften werden diese Therapieoptionen empfohlen. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphan-Status konnte jeweils für Epcoritamab mit Beschluss vom 17. April 2025 und Glofitamab mit Beschluss vom 6. November 2025 ein Zusatznutzen nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese Therapieoptionen in der derzeit gültigen Fassung der S3-Leitlinie nicht angeführt. Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie werden für den vorliegenden

Stellungnehmer: DGHO, GLA

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

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war. <u>Patientengruppe b)</u> 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 und GLA verschiedene Chemo- beziehungsweise 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. In der Nutzenbewertung wurde für Polatuzumab Vedotin festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Erneute Nutzenbewertung aufgrund der

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze bei Orphan-Drugs; Beschluss vom 20. Juni 2024). 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

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tesirin⁴⁰ ging hervor, dass die genannten Kombinationschemotherapien keinen relevanten Stellenwert in der vorliegenden Therapiesituation aufweisen – insbesondere da die genannten Kombinationstherapien beziehungsweise 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, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie sowie Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen für die vorliegende Patientengruppe zur Verfügung. In den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften werden diese Therapieoptionen empfohlen. In der NCCN Leitlinie werden die Therapieoptionen Loncastuximab tesirin, Epcoritamab und Glofitamab als Monotherapie empfohlen, die Kombination Glofitamab mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird in der derzeit

⁴⁰ Zusammenfassende Dokumentation des Nutzenbewertungsverfahrens zu D-936 Loncastuximab tesirin, Beschluss vom 2. November 2023

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gültigen Fassung der NCCN Leitlinie nicht angeführt. Bei der Nutzenbewertung konnte jeweils für Loncastuximab tesirin mit Beschluss vom 2. November 2023 und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin mit Beschluss vom 6. November 2025 ein Zusatznutzen nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphan-Status konnte jeweils für Epcoritamab mit Beschluss vom 17. April 2025 und Glofitamab mit Beschluss vom 6. November 2025 ein Zusatznutzen nicht belegt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese Therapieoptionen in der derzeit gültigen Fassung der S3-Leitlinie nicht angeführt. Loncastuximab tesirin, Epcoritamab, Glofitamab als Monotherapie und Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin werden für den vorliegenden Beschluss nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Vor diesem Hintergrund werden für Patientengruppe b) Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Lenalidomid als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt. [...]
	4. 2. Studien Basis der Nutzenbewertung sind die internationale, multizentrische Phase I-Studie ELM-1 und die Phase II-Studie ELM-2. Aufgenommen in die Auswertung wurden Pat., die die empfohlene Dosierung von 160 mg erhalten haben. Die Darstellung der eingeschlossenen Pat. im Dossier wirkt inkonsistent. So werden in Modul 4 zu ELM-1 46 Pat. ausgewertet, in Modul 1 aber 60 Pat. angegeben. Zu ELM-2 sind es in Modul 4 dann 141 Pat., in Modul nur 127 Pat. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Aktueller Datenschnitt war der 20. Oktober 2023. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7].	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.11: <u>[...]</u> <u>Fazit:</u> Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Studien ELM-1 und ELM-2 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab 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.

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 in ELM-1 bei 10,2 Monaten und in ELM-2 bei 9,2 Monaten. In ELM-2 lag die Überlebensrate der im Dossier ausgewerteten Patientenpopulation nach 12 Monaten bei 41,6%. Die Todesfallrate über 12 Monate hinaus ist niedrig, es deutet sich ein Plateau an.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.11: [...] <u>Fazit:</u> Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Studien ELM-1 und ELM-2 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab 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.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Odronextamab führte zu einem medianen, progressionsfreien Überleben von 4,8 Monaten in ELM-1 und von 4,4 Monaten. Die PFÜ-Rate der im	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.11: [...]

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dossier ausgewerteten Patientenpopulation lag nach 12 Monaten bei 39,7 %, nach 24 Monaten bei 26,8 %.	<u>Fazit:</u> Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Studien ELM-1 und ELM-2 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab 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.
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer Die Remissionsrate (ORR) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Sie lag in den Kohorten des Dossiers bei 48,3% bzw. 52,0%.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.11: [...] <u>Fazit:</u> Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Studien ELM-1 und ELM-2 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusatznutzen von Odronextamab 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.
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in ELM-2 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D und ‚teilweise‘ von FACT-Lym erhoben. Dabei zeigte sich im intraindividuellen Vergleich mit der Baseline eine Stabilisierung und oder eine leichte Verbesserung.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.11: <u>[...]</u> <u>Fazit:</u> Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Studien ELM-1 und ELM-2 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Odronextamab in ELM-2 bei 53,5%. Eine Übersicht gibt Tabelle 3 [7]. <i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse in ELM-2 [7]</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 818 983 1007" rowspan="2">n (%)</th><th colspan="2" data-bbox="983 818 1256 911">Patients (N = 127)</th></tr> <tr> <th data-bbox="983 911 1122 1007">All grades</th><th data-bbox="1122 911 1256 1007">Grade ≥3</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 1007 983 1102">Patients with any TEAE</td><td data-bbox="983 1007 1122 1102">126 (99.2)</td><td data-bbox="1122 1007 1256 1102">107 (84.3)</td></tr> <tr> <td data-bbox="291 1102 983 1198">Patients with any treatment-related TEAE</td><td data-bbox="983 1102 1122 1198">111 (87.4)</td><td data-bbox="1122 1102 1256 1198">68 (53.5)</td></tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="291 1198 1256 1294">TEAEs occurring in ≥15% of patients (composite, preferred term)</td></tr> <tr> <td data-bbox="291 1294 983 1385">CRS^a</td><td data-bbox="983 1294 1122 1385">70 (55.1)</td><td data-bbox="1122 1294 1256 1385">6 (4.7)</td></tr> </tbody> </table>	n (%)	Patients (N = 127)		All grades	Grade ≥3	Patients with any TEAE	126 (99.2)	107 (84.3)	Patients with any treatment-related TEAE	111 (87.4)	68 (53.5)	TEAEs occurring in ≥15% of patients (composite, preferred term)			CRS ^a	70 (55.1)	6 (4.7)	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.11: <u>[...]</u> <u>Fazit:</u> Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Studien ELM-1 und ELM-2 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab 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.
n (%)	Patients (N = 127)																		
	All grades	Grade ≥3																	
Patients with any TEAE	126 (99.2)	107 (84.3)																	
Patients with any treatment-related TEAE	111 (87.4)	68 (53.5)																	
TEAEs occurring in ≥15% of patients (composite, preferred term)																			
CRS ^a	70 (55.1)	6 (4.7)																	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pyrexia	55 (43.3)	5 (3.9)	
	Anemia	49 (38.6)	29 (22.8)	
	Neutropenia	39 (30.7)	33 (26.0)	
	Diarrhea	28 (22.0)	2 (1.6)	
	Cough	26 (20.5)	0 (0)	
	Thrombocytopenia	24 (18.9)	19 (15.0)	
	Hypokalemia	24 (18.9)	11 (8.7)	
	Infusion-related reaction ^b	23 (18.1)	0 (0)	
	Fatigue	21 (16.5)	3 (2.4)	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	COVID-19	21 (16.5)	13 (10.2)		
	Nausea	19 (15.0)	0 (0)		
	Infections (system organ class)	82 (64.6)	49 (38.6)		
	Neurologic AEs ^c	54 (42.5)	5 (3.9)		
	Serious TEAE	82 (64.6)			
	Treatment-related serious TEAE	62 (48.8)			
	TEAE leading to treatment discontinuation	17 (13.4)			
	Treatment-related TEAE leading to treatment discontinuation	12 (9.4)			
	TEAE leading to dose interruption/delay	92 (72.4)			

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table><tr><td>Treatment-related TEAE leading to dose interruption/delay</td><td>67 (52.8)</td></tr><tr><td>TEAE leading to death</td><td>20 (15.7)</td></tr><tr><td>Treatment-related TEAE leading to death</td><td>5 (3.9)</td></tr></table> In den Zulassungsstudien waren die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Ein Zytokin-Release-Syndrom wurde in ELM-2 bei 55,1% beschrieben, bei 4,7% im Grad ≥ 3. Der pU berichtet studienübergreifend von einer CRS-Rate im Grad 3 von 0,8%. In der ELM-2 wurde die Therapie bei 9,4% der Pat. aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen.	Treatment-related TEAE leading to dose interruption/delay	67 (52.8)	TEAE leading to death	20 (15.7)	Treatment-related TEAE leading to death	5 (3.9)	
Treatment-related TEAE leading to dose interruption/delay	67 (52.8)							
TEAE leading to death	20 (15.7)							
Treatment-related TEAE leading to death	5 (3.9)							

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG fokussiert auf das Fehlen von vergleichenden Daten.							
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Odronextamab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9, 10]. <table data-bbox="286 1209 1288 1321"> <tr> <td data-bbox="286 1209 537 1249">ESMO-MCBS:H für</td><td data-bbox="537 1209 1008 1249">Odronextamab (ELM-1)</td><td data-bbox="1008 1209 1288 1249">3</td></tr> <tr> <td></td><td data-bbox="537 1249 1008 1321">Odronextamab (ELM-2)</td><td data-bbox="1008 1249 1288 1321">3</td></tr> </table>	ESMO-MCBS:H für	Odronextamab (ELM-1)	3		Odronextamab (ELM-2)	3	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Odronextamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
ESMO-MCBS:H für	Odronextamab (ELM-1)	3						
	Odronextamab (ELM-2)	3						

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Kombinationstherapie Odronextamab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Aus den Tragenden Gründen, 2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können, S.33: <u>[...]</u> <u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> e) <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> – 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.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		f) <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> – 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.
	7. Diskussion Mit Odronextamab steht nach der Zulassung von Epcoritamab und Glofitamab ein weiterer, bispezifischer Antikörper beim rezidivierten / refraktären, diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom nach mindestens 2 Therapielinien zur Verfügung. Das Medikament ist wirksam. Das initiale Dosierungsschema führt zu einer niedrigen Rate kritischer CRS-Komplikationen.	Aus den Tragenden Gründen, 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.11: <u>[...]</u> <u>Fazit:</u> Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Studien ELM-1 und ELM-2 für beide Fragestellungen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Leider liegen keine vergleichenden Daten zu anderen Therapiealternativen vor. Diese sind für die Quantifizierung eines Zusatznutzens erforderlich.	Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Odronextamab geeignet. Ein Zusatznutzen von Odronextamab 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.

Literaturverzeichnis

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Januar 2024/2023. <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/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
4. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H et al.: Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. Leukemia 38:2653-2662, 2024. DOI: [10.1038/s41375-024-02410-8](https://doi.org/10.1038/s41375-024-02410-8)
5. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 387:2220-2231. DOI:[10.1056/NEJMoa2206913](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913)
6. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M et al. : Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. Lancet 404 :1940-1954, 2024. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)01774-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01774-4)
7. Kim WS, Kim TM, Cho SG et al.: Odronextamab monotherapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: primary efficacy and safety analysis in phase 2 ELM-2 trial. Nat Cancer 6 :528-539, 2025. DOI: [10.1038/s43018-025-00921-6](https://doi.org/10.1038/s43018-025-00921-6)
8. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021; 22:790-800. DOI:[10.1016/S1470-2045\(21\)00139-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00139-X)
9. [ESMO](#)
10. [ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Odronextamab (D-1230)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Dezember 2025
von 14:14 Uhr bis 14:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Briswalter

Frau Dr. Rüb

Herr Dr. Flach

Frau Gottswinter

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Heß

Herr Prof. Dr. Viardot

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

Herr Dr. Finzsch

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

Herr Dr. Kirschner

Frau MacDonald

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

Frau Dr. Lehle

Frau Groetsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Schulze

Frau von Salisch

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:14 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 der ersten von zwei Anhörungen zu Odronextamab, jetzt eingesetzt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober 2025. Dazu haben Stellung genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Regeneron, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der German Lymphoma Alliance, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Swedish Orphan Biovitrum sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

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

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Briswalter (Regeneron): Das möchte ich gerne machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Briswalter (Regeneron): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, mit den aus unserer Sicht wichtigsten Punkten zu Odronextamab zu starten. Mein Name ist Stéphanie Briswalter, und ich leite bei Regeneron den Bereich Market Access für die DACH-Region. Bevor ich beginne, möchte ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen: Frau Dr. Rüb und Frau Alexandra Gottswinter sind aus München zugeschaltet. Die beiden verantworten den AMNOG-Prozess für Odronextamab vonseiten Market Access und sind mit dem Dossier bestens vertraut. Herr Dr. Henrik Flach leitet bei Regeneron den Bereich Medizin für die Hämatologie. Er ist mit mir vom ASH-Kongress aus Orlando zugeschaltet und daher auch das Guten Morgen. Bei uns ist es tatsächlich noch früh. An dieser Stelle herzlichen Dank an alle, die sich heute die Zeit für diese mündliche Anhörung nehmen, trotz teilweise kongressbedingter möglicher logistischer Herausforderungen.

Heute sprechen wir über unseren bispezifischen CD3/CD20-Antikörper Odronextamab mit dem Handelsnamen Ordspono, der seit dem 1. August 2025 in zwei Anwendungsgebieten verfügbar ist, dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, kurz DLBCL, und dem follikulären Lymphom, kurz FL, jeweils bei Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien.

Die Zulassung in beiden Anwendungsgebieten erfolgte auf der Basis der Studien ELM-1 und ELM-2. Die von den Anwendungsgebieten umfassten Patienten waren stark vorththerapiert und wiesen eine besonders schlechte Prognose auf. Mit der Etablierung der CAR-T-Zelltherapien und den bispezifischen Antikörpern gibt es nun sehr wirksame und von den Leitlinien als

Standard empfohlene Optionen, die Patienten auch in diesen späten Therapielinien häufig eine Aussicht auf ein vollständiges und lang anhaltendes Ansprechen bieten. In diesen Kontext ordnet sich Odronextamab als hocheffektive Therapieoption für die betroffenen Patienten ein.

Heute möchten wir insbesondere zwei Aspekte mit Ihnen diskutieren: den Stellenwert von Odronextamab im DLBCL und die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet. Lassen Sie mich mit dem Stellenwert beginnen: Odronextamab zeigte in den zulassungsbegründenden Studien ELM-1 und ELM-2 hohe Ansprechraten und lange Ansprechdauern, bedeutsam in dieser schwierigen Therapiesituation und einem heterogenen Patientenkollektiv mit diversen Hochrisikofaktoren.

In der Studie ELM-2 erreichte etwa ein Drittel der Patienten ein vollständiges Ansprechen, das heißt eine komplette Freiheit jeglicher Krankheitsanzeichen. Das vollständige Ansprechen dauerte im Median rund anderthalb Jahre an. Auch für die präspezifizierte Kohorte der CAR-T-vorbehandelten Patienten konnten konsistent gute Ergebnisse gezeigt werden.

Das Sicherheitsprofil von Odronextamab war typisch für einen bispezifischen Antikörper und insgesamt gut handhabbar. Die lymphomspezifische Lebensqualität blieb unter der Therapie stabil oder besserte sich sogar tendenziell. Die Effektivität und Sicherheit von Odronextamab sind somit mit den bereits verfügbaren bispezifischen Antikörpern vergleichbar, und dementsprechend empfiehlt die im August dieses Jahres aktualisierte ESMO-Leitlinie Odronextamab beim rezidierten und refraktären DLBCL bereits gleichrangig zu den anderen zugelassenen bispezifischen Antikörpern.

Das bringt mich zur zVT für Odronextamab im DLBCL: Der Therapiestandard im Anwendungsgebiet hat sich in den letzten Jahren fundamental verändert. CAR-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper stellen heute den Therapiestandard dar. Die Therapieentscheidung erfolgt individuell und wird maßgeblich vom Infragekommen für eine CAR-T-Zelltherapie bestimmt. Die Stammzelltransplantation wird nur noch in Einzelfällen empfohlen. Kommt ein Patient nicht für eine CAR-T-Zelltherapie infrage, sind insbesondere bispezifische Antikörper und Loncastuximab die Therapie der Wahl. Aus Sicht von Regeneron bedarf es daher einer entsprechenden zVT-Anpassung, und dies möchten wir gerne heute mit Ihnen diskutieren. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit und freue mich auf einen guten Austausch mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Briswalter. – Ich beginne mit der zweiten Frage, die Sie, glaube ich, schon beantwortet haben, damit wir es noch mit den Klinikern diskutieren können. Wir wissen alle, dass Odronextamab unter besonderen Bedingungen zugelassen worden ist und diesbezüglich bis November 2028 die Daten der Phase-III-Studie R1979-HM-2299 vorgelegt werden sollten. Sie haben die im Februar 2024 gestartet. Hier sollte Odronextamab gegen Standardtherapie verglichen werden. Von Ihnen wurde damals eine Salvage-Therapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation gewählt. Sie haben es gerade gesagt, nach Aussagen Ihrer schriftlichen Stellungnahme ist das jedoch in der vorliegenden Therapiesituation nicht mehr als Standardtherapie anzusehen. Sie haben gerade erklärt, woher das kommt. Deshalb brauche ich nicht zu fragen, wo Sie die Diskrepanz sehen, sondern ich möchte das sofort in die Frage an die Kliniker einschließen.

Wir wissen, dass wir hier den dritten bispezifischen Antikörper im vorliegenden Anwendungsgebiet haben. Frau Briswalter hat gesagt, sie schätzt Odronextamab als vergleichbar unter Bezug und mit Blick auf Epcoritamab und Glofitamab ein. Sehen Sie das als klinische Sachverständige auch so? Und die spannende Frage: Wie sehen Sie das mit der zVT? Ist da noch Raum für eine Stammzelltransplantation und für andere Dinge? Wir haben darüber in einem anderen Zusammenhang und in anderen Diskussionsgegenständen schon verschiedentlich diskutiert. Ich weiß nicht, wer anfangen möchte, Herr Wörmann oder Herr Heß? – Herr Wörmann, Sie haben die Hand gehoben. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen, Herr Heß, dann übernehmen Sie. Die Diskussion ist genau, wie es eben gesagt wurde. Die Therapie hat sich geändert. Allerdings hat sich damit auch der Therapiealgorithmus geändert. Zum jetzigen Zeitpunkt würden wir die CAR-T-Zelltherapie ins erste Rezidiv verlagern, also bei rezidiert-refraktärer Situation. Wir haben schon mehrfach darauf hingewiesen, dass die Eingangskriterien für eine CAR-T-Zelltherapie nicht mit denen bei der autologen Stammzelltransplantation und der entsprechenden Hochdosistherapie identisch sind.

Das heißt, wir sind in unserer Indikationsstellung für die CAR-T-Zelltherapie deutlich großzügiger und breiter geworden, auch weil wir gelernt haben, dass das managebar ist. Das würde grundsätzlich die autologe Stammzelltransplantation in die nächste Linie verschieben. Aber wir haben jetzt mit den bispezifischen Antikörpern Alternativen, die inzwischen vom Profil her gut managebar sind.

Ein kurzer Exkurs: Auch hier wurde zwar mehrfach diskutiert, eine der kritischen initialen Nebenwirkungen bei den bispezifischen Antikörpern ist das Management des anfänglichen CRS, des Zytokin-Release-Syndroms. Es gibt unterschiedliche Strategien, das zu tun. Wir haben mit Ihnen diskutiert, dass Glofitamab eine der Optionen ist. Bei Glofitamab hatte man das Konzept, dass Obinutuzumab mit eingesetzt wurde, um dieses CRS besser zu managen. Da gab es schon eine Diskussion über die Zulassung. Dann gab es Epcoritamab, da ist ein Aufdosierungsschema gewählt worden. Hier bei Odronextamab sehen wir auch wieder ein sehr differenziertes Aufdosierungsschema. Damit sehen wir auch, dass die Rate von schweren CRS auf 5 Prozent gesenkt werden konnte. Das ist offensichtlich die Art, damit umzugehen. Das heißt, zum jetzigen Zeitpunkt würden für uns die bispezifischen Antikörper in die Vergleichstherapie gehören.

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

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Ich möchte die Fragen in der Reihenfolge beantworten, dass ich zunächst den Vergleich zwischen den verschiedenen bispezifischen Antikörpern anspreche. Eine der Schwächen ist, dass es keinen wirklich randomisierten Vergleich zwischen den Antikörpern gibt. Deshalb müssen wir immer Studien mit einem ähnlichen Design, aber doch einer unterschiedlichen Zusammensetzung miteinander vergleichen. Dann gibt es immer die beiden Dimensionen Ansprechen und Dauerhaftigkeit des Ansprechens und Nebenwirkungen. Es ist einfach so, wenn man das aus einer Vogelperspektive sieht, hat man einen Klasseneffekt. Die Substanzen sind etwa äquipotent, und sie sind im Nebenwirkungsprofil sehr ähnlich und relevant. Das heißt, ohne eine echte vergleichende Studie muss man konkludieren, dass da eine Vergleichbarkeit vorhanden ist. Das ist das gleiche Profil, das wir mit Epcoritamab und Glofitamab in der dritten Linie sehen.

Was Herr Wörmann bezüglich der Hochdosistherapie als Vergleichsarm in der dritten Linie ausführte, ist vollkommen korrekt. Das ist letztendlich durch die erfreulich schnelle Entwicklung des therapeutischen Algorithmus überholt. In der zweiten Linie gibt es noch einen kleinen Teil, der das bekommt. Das ist aber nicht die Diskussion hier. In der dritten Linie hat man das Problem, dass nach einer CAR-Therapie sicherlich der Einsatz einer Hochdosistherapie nicht mehr der Standard ist. Wenn, dann würde die allogene Transplantation zum Einsatz kommen, aber präferenziell die bispezifischen Antikörper.

Wenn in der zweiten Linie wegen Nichtfähigkeit für Hochdosis-CAR keine CAR gewählt werden, dann rücken die bispezifischen schon in die zweite Linie. Insofern ist ein Design, das versucht, das abzudecken, kompliziert. Es ist eigentlich ein Luxus, in dem wir landen, weil sich die Therapie so erfreulich weiter verbessert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Heß. – Ich schaue in die Runde der Bänke und der Patientenvertretung. Gibt es Fragen? – Frau Wilden, bitte.

Frau Wilden: Sie haben bereits die Phase-III-Studie erwähnt, die potenziell noch Daten liefern könnte. Können wir mit diesen Daten noch rechnen? Läuft diese Studie noch bzw. werden

noch Patienten rekrutiert? Wir freuen uns über eine Aussage des pharmazeutischen Unternehmens dazu. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wilden. – Wer kann vom pU dazu etwas sagen? – Herr Dr. Flach, bitte.

Herr Dr. Flach (Regeneron): Die Studie OLYMPIA-4 läuft noch. Es wird die Daten dann geben. Das ist eine globale Studie. Nicht in allen Ländern haben wir den Therapiestandard wie in Deutschland. Entsprechend rekrutiert die Studie auch in den Ländern, in denen CAR-T noch nicht der Standard sind. Von daher, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bleibt es bei der Zeitplanung? Ursprünglich war von November 2028 die Rede. Herr Flach, können Sie dazu auch etwas sagen?

Herr Dr. Flach (Regeneron): Soweit uns die Informationen vorliegen, ist das so, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wilden. Ist die Frage beantwortet? Weitere Fragen?

Frau Wilden: Vielen Dank. Wir haben keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp von der Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Nachfrage zu dieser ESMO-Einteilung des klinischen Benefits. Sie haben in Ihrer Stellungnahme einmal A stehen und an anderer Stelle aber 3. Ich wollte nachfragen, was davon korrekt ist. A, B, C habe ich so verstanden, dass das kurative Ansätze sind und 1 bis 5 ist nicht kurativ. Hier scheint sich ein Plateau abzuzeichnen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich war von 3 ausgegangen. Ich schaue es nach und trage es in zwei Minuten nach. Ich verifiziere gerade die Quelle, warum wir diese Diskrepanz haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, Herr Professor Wörmann. – Sonst ist spontan keiner sprechfähig. Hat sonst noch jemand eine Frage? – Frau Holtkamp noch einmal, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage. Mich interessiert, wie der Stellenwert von Polatuzumab und Tafasitamab von den Experten eingeschätzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich gebe Herrn Professor Heß das Wort, während Herr Professor Wörmann noch sucht. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Polatuzumab hat sich durch die POLARIX-Studie insbesondere in die erste Linie entwickelt und spielt augenblicklich in so einer späten Linie eine untergeordnete Rolle. Auch im direkten Vergleich bei Patienten, die bispezifisch geeignet wären, ist sicherlich die Tendenz, hier einen bispezifischen Antikörper einzusetzen. Tafasitamab/Lenalidomid ist eine gut verträgliche Option. Die ist insofern attraktiv, wenn man ältere Patienten im späten Rezidiv hat, die keine hohe Dynamik hat. Da funktioniert das. Das trifft aber nur für einen relativ kleinen Bestandteil der Patienten zu. Dementsprechend hat das im aktuellen Therapiestandard eher eine nachgeordnete Bedeutung.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich trage noch einmal nach: Die 3 ist richtig. Der Punkt ist zur Allgemeinerklärung: Der Endpunkt der Studie war primär progressionsfreies Überleben. Das heißt, die Studie war von vornherein nicht auf Heilung gedacht, auch wenn sich, wie Frau Holtkamp sagt, jetzt ein Plateau abzeichnet. Das heißt, die Klassifikation, die von der ESMO und von der EH eingesetzt wird, geht zunächst auf progressionsfreies Überleben und nicht auf Overall Survival und nicht auf Heilung in dem Sinne, auch wenn wir potenziell die Chance

sehen, dass das hilft, weil sich das Plateau abzeichnet. Deshalb ist von der Klassifikation dieses Instrument dafür notwendig. Das gab eine 3. Die A müssen wir korrigieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Holtkamp, haben Sie eine Nachfrage zu den Optionen, die Herr Professor Heß angesprochen hat?

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank für die Antworten. Meine dritte Frage geht in die Richtung der anderen bispezifischen Antikörper und Loncastuximab. Nach welchen Kriterien würden Sie konkret entscheiden, was beim Patienten gemacht wird, wenn sie – mit allen Unsicherheiten, die man aufgrund fehlender Daten hat – anscheinend äquipotent und auch nebenwirkungsmäßig ähnlich sind?

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

Herr Prof. Dr. Heß (GLA): Das ist eine sehr gute und berechtigte Frage. Grundsätzlich ist es so: Wenn man ein Feld ähnlicher Therapien hat, dann ist eines der trivialen Entscheidungskriterien, womit man besonders gut vertraut ist. Das ist etwas, wonach man auswählt. Das Zweite ist: Man könnte sich bei Patienten, die ausgeprägte Unverträglichkeiten haben, überlegen, dass man die Substanz wechseln könnte. Ansonsten fällt da ein echtes Kriterium, wo man sagen würde, A, B oder C ist die richtige Wahl, schwer. Ich denke, das wird von Ort zu Ort festgelegt werden.

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

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Frau Briswalter, Sie haben das Wort, um ein kurzes Fazit zu ziehen. Danach fahren wir mit der nächsten Anhörung fort. Frau Briswalter, bitte.

Frau Briswalter (Regeneron): Vielen Dank für den guten Austausch und die Diskussion. Ich fasse gerne noch einmal die wichtigsten Punkte aus unserer Sicht zusammen: Wir haben gehört, dass Odronextamab im DLBCL hinsichtlich der hohen Wirksamkeit und des doch gut handhabbaren Sicherheitsprofils vergleichbar mit den anderen zugelassenen und bereits etablierten bispezifischen Antikörpern gesehen wird. Es wurde auch deutlich, dass sich der Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet stark gewandelt hat. Entsprechend ist aus unserer Sicht eine Aktualisierung der zVT notwendig, um diese Entwicklung abzubilden. Dies beinhaltet insbesondere die Aufnahme der zugelassenen leitlinienempfohlenen und etablierten bispezifischen Antikörper Epcoritamab, Glofitamab als auch Loncastuximab. – Herzlichen Dank an Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Briswalter. – Herzlichen Dank an unsere klinischen Experten, Herrn Professor Heß und Herrn Professor Wörmann. Wir können diese Anhörung damit schließen. Für diejenigen, die uns jetzt verlassen, eine schöne Adventszeit, frohe Weihnachten und guten Rutsch. Im nächsten Jahr sieht man sich mit Sicherheit wieder. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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-213-z Odronextamab

Stand: August 2025

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

Odronextamab

[rezidiertes oder refraktäres DLBCL; nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien]

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. Juni 2024)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

Beschlüsse über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a SGB V:

- Epcoritamab (Beschluss vom 17.07.2025)
- Odronextamab (Beschluss vom 17.07.2025)
- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 17.07.2025)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand 4. Juni 2025:

	- § 4 - Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und 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: Stammzelltransplantation: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und 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:	
Odronextamab L01FX34 Ordspono	Indikation laut Zulassung: Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.
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 (z.B. Ara-cell 100 mg	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: [...] - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen im Kindesalter Cytarabin wird eingesetzt zur Hochdosistherapie bei:

Injektion; 4000 mg Infusionslösung)	- refraktären (anderweitig therapieresistenten) Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] - Non-Hodgkin-Lymphome [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Etoposid L01CB01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphom: Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
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 ¹	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 - im Kindesalter: in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln.
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosfamid L01AA07 generisch	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome [...]
Vincristin L01CA02	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 [...]

¹ Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

generisch	
Vindesin L01CA03 Eldisine	Kombinationschemotherapie: [...] aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zystostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - 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 tesirin 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 diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind. 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.
Rituximab L01FA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - Rituximab ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffus großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.
Tafasitamab L01FX12 Minjuvi	Minjuvi wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Minjuvi-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus 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.
CAR-T-Zell-Therapien	
Axicabtagen ciloleucel L01XL03 Yescarta	Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem (r/r) 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 großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
Lisocabtagen maraleucel L01XL08 Breyanzi	Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulären Lymphom Grad 3B (FL3B) 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-017 (Odronextamab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. Februar 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	7
3.3 Leitlinien	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	44
Referenzen	48

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL).

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

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 12.01.2023 durchgeführt, die folgende am 27.09.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1293 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie B-Cell Lymphomas von NCCN in der Version 01.2024 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Basierend darauf, wurden insgesamt 9 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ernst M et al., 2021 [2].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- individuals with DLBCL. We considered individuals with r/r DLBCL.

Intervention/Komparator:

- CAR T-cell therapy versus control treatment (e.g. standard treatment → chemotherapy, high-dose chemotherapy, monoclonal antibodies, autologous stem-cell transplantation, allogenic stem-cell transplantation).
- CAR T-cell therapy combined with other drugs versus standard treatment.

Endpunkte:

- OS, QoL, Treatment-related mortality, AEs, PFS, Response to treatment

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible uncontrolled studies evaluating a single or multiple arms of CAR T-cell therapies. 38 ongoing studies, including three RCTs.

Charakteristika der Population:

- The mean number of participants enrolled, treated with CAR T-cell therapy and evaluated in the included studies were 79 (range 12 to 344; data unavailable for two studies), 61 (range 12 to 294; data unavailable for one study) and 52 (range 11 to 256), respectively.
- Most studies included people with r/r DLBCL among people with other haematological B-cell malignancies. Participants had received at least a median of three prior treatment lines (data unavailable for four studies), 5% to 50% had undergone ASCT (data unavailable for five studies) and, except for two studies, 3% to 18% had undergone allogenic stem-cell transplantation (data unavailable for eight studies).

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.2 Systematische Reviews

Shargian L et al., 2022 [7].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Patients with R/R LBCL.

Intervention:

- anti-CD19 CAR-T Therapy

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Overall, only three trials fulfilled the inclusion criteria.

Charakteristika der Population:

- Our analysis included 865 patients

TABLE 1 Characteristics of trials

	ZUMA-7 Locke et al. ¹⁵ 2021	BELINDA Bishop et al. ¹⁶ 2021	TRANSFORM Kamdar et al. ¹⁴ 2021
Autologous Anti-CD19 CAR	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagene maraleucel
Co-stimulatory domain	CD28	4-1BB	4-1BB
T-cell selection	No	No	CD4:CD8
Inclusion criteria	RD and relapse <1 year LBCL	RD and relapse <1 year LBCL PMBL FL3B Hx of CNS	RD and relapse <1 year LBCL PMBL FL3B Sec. CNS lymphoma
Randomisation	1:1	1:1	1:1
Randomisation stratification	sAAIPI RD vs. relapsed disease.	sAAIPI RD and relapse <6 months vs. relapse 6–12 months. US vs. non-US	sAAIPI RD and relapse <3 months vs. relapse 3–12 months.
Primary outcome	EFS	EFS	EFS
Definition of EFS	Time from randomisation to death or PD, or failure to achieve CR or PR by day 150 or start of new anti-neoplastic therapy.	Time from randomisation to SD or PD at or after the week 12 assessment or death at any time.	Time from randomisation to death or PD or failure to achieve CR or PR by 9 weeks or start of new anti-neoplastic therapy.
Date of initial response assessment	Day 50 and 100	Weeks 6 and 12	Weeks 9 and 18
<i>CAR-T therapy arm</i>			
Bridging chemotherapy	No (only steroids)	Allowed (switching allowed)	Allowed
Lymphodepletion	Flu 30/Cy500 mg/m ² X3d	Flu 25/Cy250 mg/m ² X3d	Flu 30/Cy300 mg/m ² X3d
Cell dose	2 × 10 ⁶ cell/kg	0.6–6 × 10 ⁸ cells Median 2.9 × 10 ⁸	1 × 10 ⁸ cells
<i>SOC arm</i>			
Salvage regimen	ICE DHAP GDP ESHAP	ICE DHAP GDP GEMOX	ICE DHAP GDP
Cycle number	2–3	2 (Switching allowed)	3

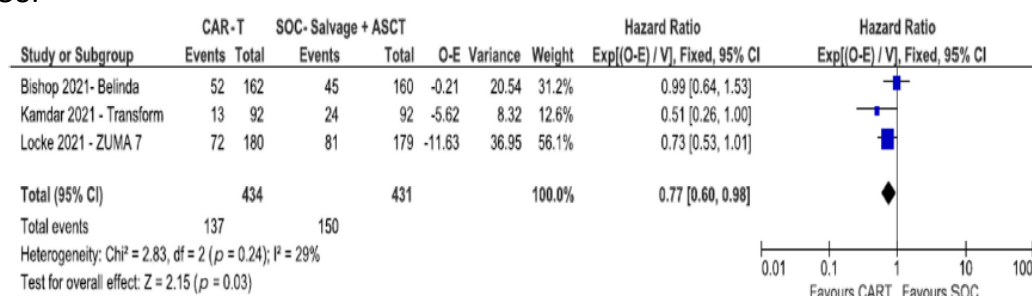
Abbreviations: DHAP, dexamethasone-cytarabine-cisplatin; ESHAP, etoposide-methylprednisolone-cytarabine-cisplatin; FL3B, follicular lymphoma grade 3B; GDP, gemcitabine-dexamethasone-cisplatin; GEMOX, gemcitabine-oxaliplatin; ICE, ifosfamide-carboplatin-etoposide; PD, progressive disease; PMBL, primary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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- OS:


FIGURE 2 Overall survival

- EFS:

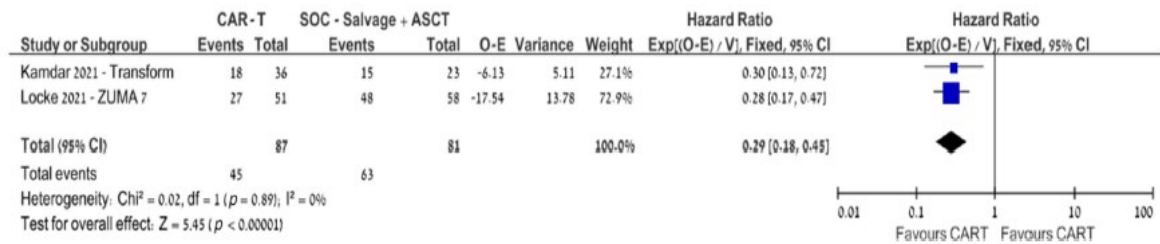


FIGURE 3 Event-free survival

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

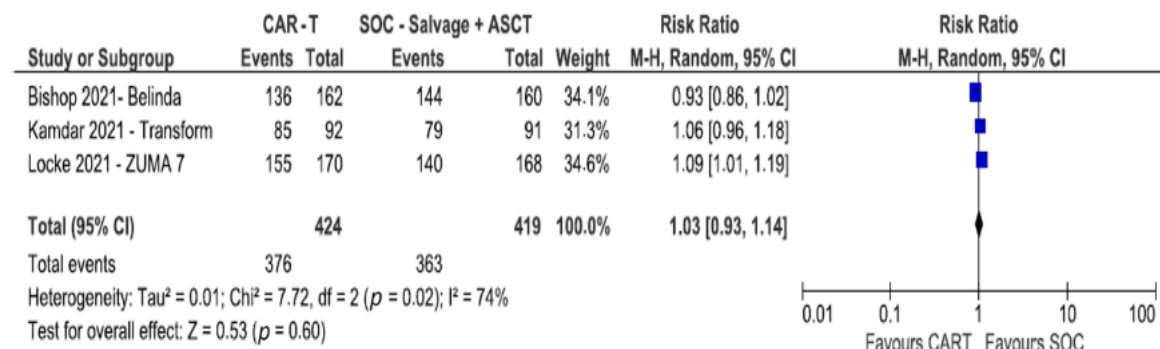


FIGURE 4 Rate of serious adverse events

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, treatment of patients with LBCL refractory or relapsing early after front-line therapy has been considered an unmet need for the last several decades. Pooled analysis

of three pioneering trials demonstrated that CAR-T therapy has significantly superior outcomes compared to the SOC. This analysis demonstrates that early administration of CAR-T therapy provides a statistically significant survival advantage. Nevertheless, results are quite preliminary. Longer follow-up and future trials designed to compare CAR-T therapy with and without bridging to ASCT are needed to confirm these results and determine the optimal sequencing of CAR-T therapy in the management of R/R LBCL.

Kommentare zum Review

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

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Ying Z et al., 2022 [9].

Thuresson PO et al., 2020 [8].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

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

^a In this trial, GDP was compared with ESHAP

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

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

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

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

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

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

^h Independent review committee-assessed

ⁱ Digitized estimate from the Kaplan-Meier curve

^j Three-year EFS rate shown

^k One-year EFS rates shown

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

Network-Building Analysis:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Referenzen:

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

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [3,4].

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

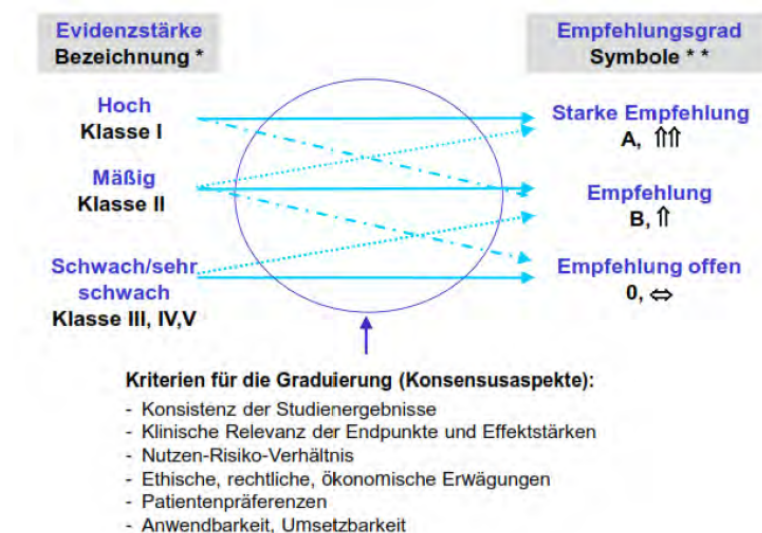
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

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

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

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



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

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

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [777]

Empfehlungen

8. Rezidivtherapie

8.3. Zweitlinientherapie rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung

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

8.3.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen

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

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

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

Hintergrund:

Der bisherige Standard in dieser Situation war eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (PR oder CR) mittels einer HDCT und autoPBSCT konsolidiert wurde. Dieser Standard wurde in drei prospektiv randomisierten Studien von drei verschiedenen CAR T-Zelltherapien herausgefordert. Alle Studien wurden in einer Hochrisikopopulation von Patient*innen mit primärem Progress oder frühem Rezidiv durchgeführt (Tisagenlecleucel, NCT03570892, BELINDA Studie; Axicabtagen Ciloleucel, NCT03391466, ZUMA-7 Studie, Lisocabtagen Maraleucel, NCT03575351, TRANSFORM Studie). Ausreichende Nachbeobachtung für eine gute Beurteilung von Überlebensparametern bieten Stand

Q1/2022 die BELINDA und die ZUMA-7 Studie. Die Belinda Studie hat ein negatives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS [553]. Die ZUMA-7 Studie hat ein positives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS, in den neben dem PFS (also Progress, Rezidiv oder Tod) noch der Start einer neuen Therapielinie als Ereignis gewertet wurde [551].

Der Standardarm bestand aus einer Platin-haltigen Induktion gefolgt von HDCT und autoPBSCT. Ein cross-over war in der Studie nicht vorgesehen. Bis zum 18.3.21 waren insgesamt 359 Patient*innen eingeschlossen worden. Das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne 21-81 Jahre; 30 % ≥ 65 Jahre). Insgesamt hatten 74 % der Patient*innen eine primär refraktäre Erkrankung und 46 % hatten einen hohen sAAPI (2-3). Von 180 Patient*innen, die in den **axi-cel Arm** randomisiert wurden, wurden 170 (94%) infundiert; von 179 Patient*innen, die in den Standardarm (SOC) randomisiert wurden, erreichten 64 (36%) eine HDCT mit autoSZT nach Zweitlinien-Induktionstherapie. Der primäre Endpunkt des ereignisfreien Überlebens (EFS) wurde erreicht (HR: 0,398; $P < 0.0001$). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,9 Monaten war das mediane EFS mit axi-cel im Vergleich zu SOC signifikant länger (8,3 Monate [95 % KI: 4,5-15,8] bzw. 2 Monate [95 % KI: 1,6-2,8]), und die Kaplan-Meier-Schätzungen der 24-Monats-EFS-Raten waren mit axi-cel signifikant höher (41 % gegenüber 16 %). Bei den randomisierten Patient*innen waren die ORR- und CR-Raten mit axi-cel höher als mit SOC (ORR: 83% vs. 50%, Odds Ratio: 5,31 [95%-KI: 3,1-8,9; $P < 0.0001$]; CR: 65% vs. 32%). Das mediane OS, das als vorgeplante Zwischenanalyse ausgewertet wurde, sprach für axi-cel gegenüber SOC, obwohl es keine statistische Signifikanz erreichte (nicht erreicht bzw. 35,1 Monate; HR: 0,730; $P = 0.027$). Im SOC-Arm erhielten 100 (56 %) eine kommerziell erhältliche oder eine CAR T-Zelltherapie außerhalb des Protokolls als Folgetherapie. Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 traten bei 155 (91%) und 140 (83%) Patient*innen auf, und therapiebedingte Todesfälle traten bei 1 bzw. 2 Patient*innen im axi-cel- bzw. SOC-Arm auf. Bei den mit axi-cel behandelten Patient*innen trat ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) des Grades ≥ 3 bei 11 (6%) Patient*innen auf (mediane Zeit bis zum Auftreten 3 d; mediane Dauer 7 d) und neurologische Ereignisse (NEs) des Grades ≥ 3 bei 36 (21%) Patient*innen (mediane Zeit bis zum Auftreten 7 d; mediane Dauer 8,5 d). Es traten keine CRS oder NEs des Grades 5 auf. Insgesamt wurde damit die Überlegenheit des neuen Therapieprinzips gegenüber der Standardtherapie bei relativ guter Verträglichkeit klar gezeigt.

Die Q1 2022 verfügbaren Daten für **Lisocabtagen Maraleucel** aus der TRANSFORM Studie sind mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 6 Monaten hinsichtlich der Überlebensparameter noch eingeschränkt sicher beurteilbar [552]. Insgesamt wurden 184 Patient*innen randomisiert, davon 92 Patient*innen in jeder Gruppe. Von 91 behandelten Patient*innen in Arm A (Standardtherapie) erhielten 43 Patient*innen eine HDCTx mit BEAM + autoSZT, von denen 28 eine CR erreichten. Fünfzig Patient*innen wechselten zur Behandlung mit Liso-Cel. In Arm B (experimenteller Arm) erhielten 90 Patient*innen eine Liso-Cel-Infusion; 58 Patient*innen (63 %) erhielten eine Überbrückungstherapie. Für die Arme A und B betrug das mediane EFS 2,3 vs. 10,1 Monate (HR, 0,349; $P < 0,0001$), das mediane PFS 5,7 vs. 14,8 Monate (HR, 0,406; $P = 0,0001$), und die CR-Rate lag bei 39 % vs. 66 % ($P < 0,0001$). Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt dieser Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,2 Monaten (Bereich, 0,9-20,0) noch nicht ausgereift. In Arm B wurde bei 49 % der Patient*innen ein CRS beliebigen Grades festgestellt, bei 37 % ein CRS Grad 1 und bei 11 % ein CRS des Grad 2. Nur 1 Patient*in hatte ein CRS Grad 3 (Beginn an Tag 9, das sich innerhalb von 2 Tagen auflöste). NEs jeglichen Grades wurden bei 12 % der Patient*innen gemeldet und waren ebenfalls überwiegend von niedrigem Grad (Grad 3, 4 %). Es wurden keine CRS oder NEs der Grade 4 oder 5 gemeldet.

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

Referenzen:

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

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

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

Hintergrund:

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

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

Drei prospektiv-randomisierte Studien untersuchten die Modalitäten der Salvagetherapie. Die erste dieser Studien war internationale CORAL-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Rituximab- und platinhaltige Salvageprotokolle (**R-DHAP** und **R-ICE**) miteinander verglichen. Nach einer einheitlichen Hochdosistherapie mit BEAM wurde mit einer zweiten Randomisierung der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Rituximab ermittelt. Die beiden Salvage-Regime sind hinsichtlich der erzielten Remissionsraten gleichwertig. In der langfristigen Beobachtung werden mit R-DHAP tendenziell etwas bessere Ergebnisse erzielt. Etwa die Hälfte der Patient*innen erhielt eine Primärtherapie, die auch Rituximab beinhaltete. Bei diesen Patient*innen wurde eine Gesamtansprechraten der Salvagetherapie von 51% erzielt. Die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Rituximab-Primärtherapie hatte eine

primäre Remissionsdauer von weniger als 12 Monaten. In dieser Untergruppe beträgt das progressionsfreie Überleben nach 36 Monaten weniger als 20% [539].

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

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

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

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

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

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

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

Referenzen:

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

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

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

8.3.2. Zweitlinientherapie nicht Hochdosis-fähiger Patient*innen

Die Prognose von Patient*innen nach Rezidiv bzw. Progress eines DLBCL, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen, war in der Vergangenheit wegen fehlender gut verträglicher und zugleich wirksamer Therapieoptionen begrenzt. Die Patient*innen mit

primär refraktärer Erkrankung wiesen dabei ein besonders ungünstigen Krankheitsverlauf auf. Die mediane Überlebenszeit wurde in einer Analyse aus einer prospektiv randomisierten Erstlinien-Studie in dieser Situation mit weniger als 6 Monaten ermittelt [566]. Mit der Einführung neuer Therapiemodalitäten wie der Therapie mit Antikörpern, „antibody-drug conjugates“ (ADC), CAR T-Zellen oder zukünftig bispezifischen Antikörpern kann jetzt aber auch vielen älteren Patient*innen mindestens eine Therapieoption angeboten werden, die zumindest Aussicht auf eine langanhaltende Remission bieten kann.

8.3.2.1. Systemische Therapieoptionen in der Zweitlinie

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit - weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder - Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder - Tafasitamab und Lenalidomid angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[567], [568], [569], [570] ⊕⊕⊕⊖: [PolaBR] Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: [PolaBR] Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: [PolaBR] Gesamtansprechrate (ORR) ⊕⊕⊕⊖: [PolaBR] Sicherheit ⊕⊕⊕⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: [TafaLen] Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: [TafaLen] Gesamtansprechrate (ORR) ⊕⊕⊕⊖: [TafaLen] Kontrolle ⊕⊕⊕⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

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

Mit **Polatuzumab Vedotin** ist ein weiteres neues Therapieprinzip („antibody-drug-conjugate“, ADC) für die Behandlung von Patient*innen mit rezidiertem/refraktärem DLBCL zugelassen. Das Kollektiv ist beschränkt auf Patient*innen, die sich nicht für einen primär kurativen Therapieansatz mit HDCT und autoPBSCT eignen. Der Zulassung liegt eine randomisierte Phase II Studie zugrunde, in der die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) gegenüber der alleinigen Therapie mit BR zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (40,0% vs 17,5%), einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3.7 Monaten (95%-KI: 2.1 - 4.5) auf 9,5 Monate (95%-KI: 6.2 - 13.9) und der medianen Gesamtüberlebenszeit von 4.7 Monaten (3.7 - 8.3) auf 12.4

Monaten (9.0 to NE) geführt hat [569]. Bei Volltextpublikation waren im Kombinationsarm mit Polatuzumab vedotin noch 7 (18%) aller ansprechenden Patient*innen in anhaltender Remission bei einer medianen Nachbeobachtung von 20 Monaten (von 20.0 bis 22.5 Monaten) für diese Patient*innen. Ein Plateau ist in den PFS und OS Kurven nicht zu erkennen, so dass ein kuratives Potential in der dritten oder höheren Linie für einen relevanten Teil der Patient*innen nicht angenommen werden kann. Belastende Nebenwirkung ist eine periphere Polyneuropathie, die durch die aktive Substanz MMAE (monomethyl auristatin E, ein Tubulininhibitor) bedingt ist und die zur Dosisreduktion führen kann. Daneben ist die Kombination vorwiegend hämatotoxisch.

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

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

Das mediane PFS betrug 11,6 Monate (95%-KI: 6,3-45,7); und das mediane OS betrug 33,5 Monate (95%-KI: 18,3-NR). In der Subgruppenanalyse hatten Patienten mit CR als bestes objektives Ansprechen bessere Ergebnisse als solche mit PR: 24-Monats-OS-Rate, 90,6% vs. 42,7%. Patienten mit einer vorangegangenen Therapielinie (n=40) hatten einen Trend zu besseren Ergebnissen als diejenigen mit ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien (n=40): medianes PFS 23,5 Monate (95%-KI: 7,4-NR) vs. 7,6 Monate (95%-KI: 2,7-NR) [580].

Referenzen:

550. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98:1726-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23753028/>
568. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati A, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:978-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511983/>
569. Sehn L, Herrera A, Flowers C, Kamdar M, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:155-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693429/>
571. López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol*. 2008;80:127-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18005385/>
572. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93:403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074/>

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

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

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

8.3.3. Konsolidierende Strahlentherapie

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

Hintergrund:

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

8.4. Therapie des ≥ 2. Rezidivs

Nach Versagen der Erstlinientherapie des DLBCL besteht die Option einer Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. Tatsächlich können kurativ intendierte Therapien rasch versagen und palliativ intendierte Therapien in Einzelfällen zu sehr langen Remissionen führen. Dies gilt insbesondere jenseits der Zweitlinientherapie. Die Darstellung der Therapieoptionen erfolgt somit nur zur besseren Übersicht nach diesen klinisch relevanten Kategorien. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Empfehlungen in der nachfolgenden Abbildung graphisch dargestellt. Die Kriterien zur Wahl dieser Strategien sind vielfältig und müssen im individuellen Fall abgewogen werden. Für alle Situationen gilt, dass weitere Evidenz zur besseren Beurteilbarkeit der verschiedenen Optionen generiert werden sollte und die Behandlung der Patient*innen im Rahmen klinischer Studien hierfür geeignet ist. Alternativ kann auch durch die Dokumentation der Regelversorgung in Registern Evidenz gewonnen werden.

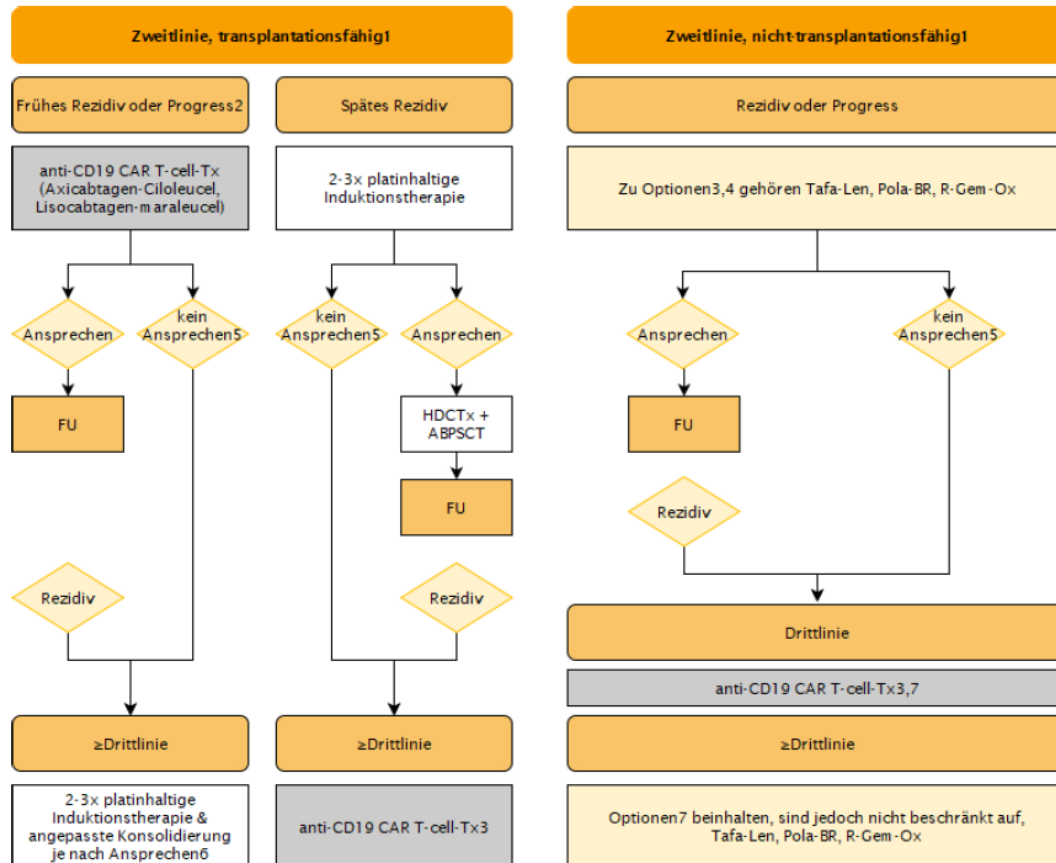


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die im Folgenden diskutierten Therapieoptionen wurden bisher nicht direkt gegeneinander oder gegen einen gemeinsamen Standardarm getestet, weshalb definitive Aussagen zur relativen Wirksamkeit nicht möglich sind. Im klinischen Alltag sind deshalb bei der Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abzuwägen.

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

Hintergrund:

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

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

Hintergrund:

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

Referenzen:

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

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

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

Hintergrund:

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

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

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

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

Hintergrund:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referenzen:

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

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

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

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

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

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 [5].

B-Cell Lymphomas; Version 1.2024.

Zielsetzung

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

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Tabelle 9: NCCN Categories of Evidence and Consensus

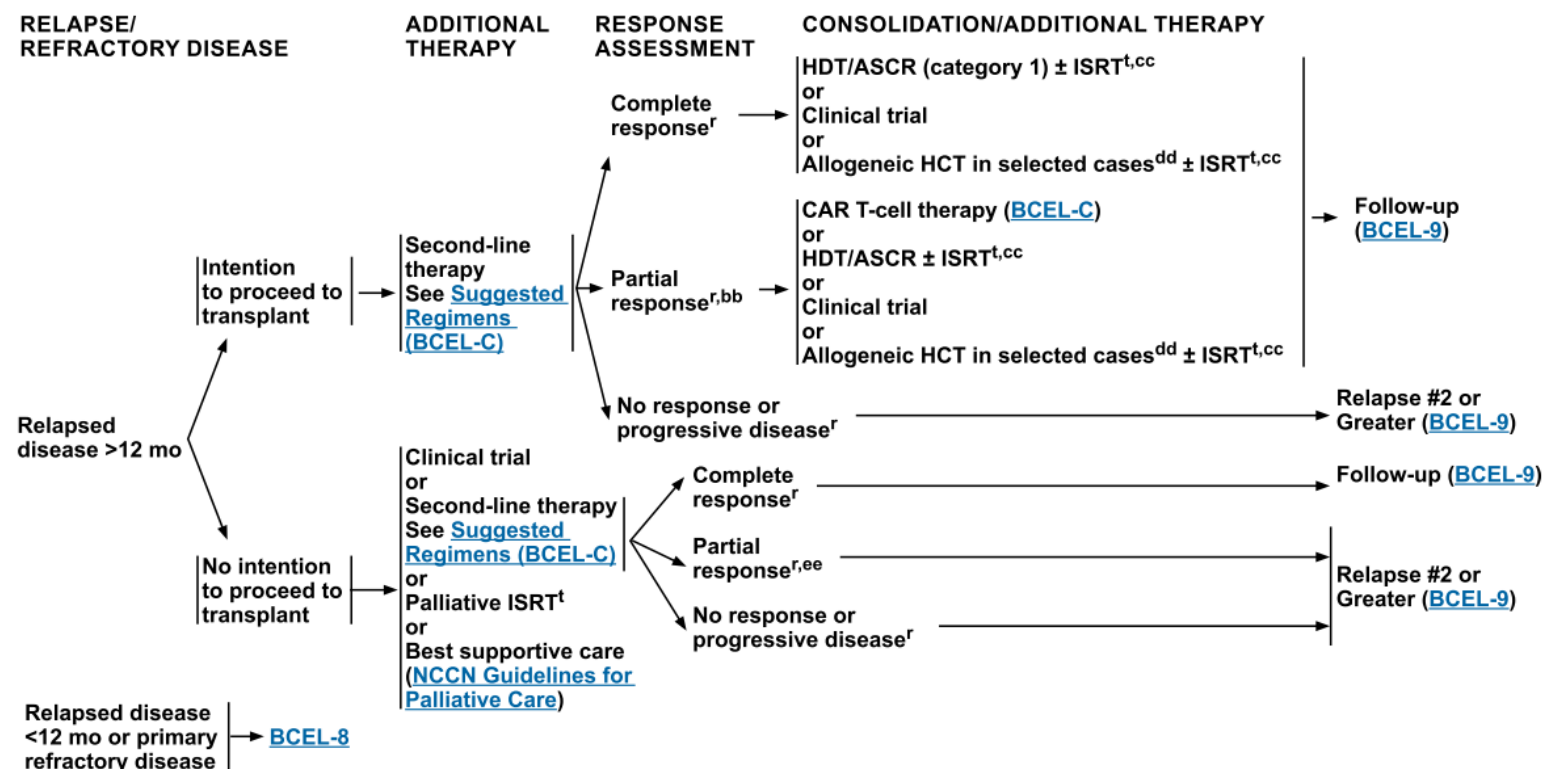
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that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

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

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

Empfehlungen:

Diffuse Large B-Cell Lymphoma



^r Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C).

^t Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^{bb} Some NCCN Member Institutions require a complete metabolic response in order to proceed to HDT with ASCR.

^{cc} Additional RT can be given before or after transplant to sites of previous positive disease.

^{dd} Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.

^{ee} Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.

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

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

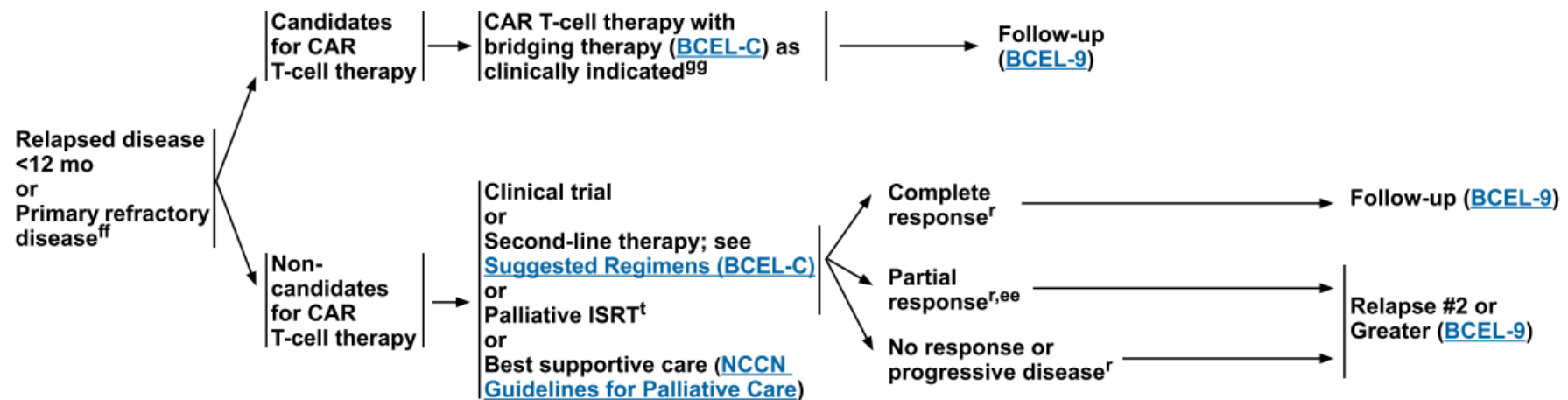
Version 1.2024, 01/18/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

BCEL-7

RELAPSE/ REFRACTORY DISEASE

ADDITIONAL THERAPY

RESPONSE ASSESSMENT



^r [Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#).

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

^{ee} Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.

^{ff} Management of localized refractory disease is uncertain. RT ± chemoimmunotherapy followed by HDT with stem cell rescue may be an option for some patients.

⁹⁹ If bridging therapy results in CR or very good PR, proceeding with HDT/ASCR is an appropriate alternative.

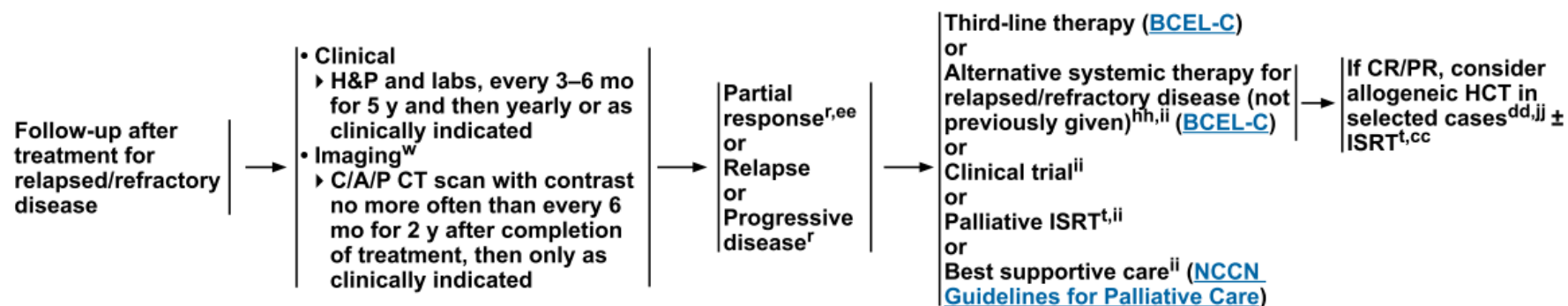
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

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

BCEL-8

FOLLOW-UP

RELAPSE #2 OR GREATER



^r [Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#).

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

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

^{cc} Additional RT can be given before or after transplant to sites of previous positive disease.

^{dd} Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.

^{ee} Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.

^{hh} Patients who progress after three successive regimens are unlikely to derive additional benefit from currently utilized combination chemotherapy regimens, except for patients with a long disease-free interval.

ⁱⁱ If not a candidate for CAR T-cell therapy.

^{jj} Patients achieving high-quality CR/PR following alternative second-line therapy may benefit from an allogeneic HCT.

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

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

ALK-POSITIVE LARGE B-CELL LYMPHOMAS (ALK+ LBCL) ^a		
Definition	• ALK-positive LBCL is a mature aggressive B-cell lymphoma characterized by large cells with plasmablastic differentiation and cytoplasmic expression of ALK, and lacking CD20 expression. • Cytoplasmic ALK expression helps differentiate this entity from other aggressive CD20-negative LBCL with plasmacytic differentiation such as plasmablastic lymphoma, primary effusion lymphoma (PEL), and HHV8-positive DLBCL. • EBV and HHV8 are negative in ALK-positive LBCL, and there is no association with immune deficiency. • Cytogenetic/FISH analysis most commonly demonstrates the t(2;17)(p23;q23), denoting the <i>CLTC</i> (clathrin heavy chain)/<i>ALK</i> fusion.	
Clinical presentation	• The median age at diagnosis is approximately 40 years and there is a strong male predominance. • Most patients present with rapidly progressive disease at advanced stage, and both nodal and extranodal involvement are common.	
Treatment	Initial therapy • Clinical trial is recommended, if available • Consolidative ISRT is preferred for localized disease^b • These are most often CD20 negative and rituximab is not necessary. • While the optimal systemic treatment approach is not established, the following induction regimens have been used: ▸ DA-EPOCH ▸ CHOEP ▸ CHOP may be associated with a suboptimal outcome. CHOP can be considered for patients with early-stage disease receiving combined modality therapy. ▸ Mini-CHOP may be considered for frail or older patients ▸ Potentially toxic regimens; performance status and comorbidities should be considered: ◊ HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine) ◊ CODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate alternating with ifosfamide, etoposide, and cytarabine)	Relapsed/refractory disease • Clinical trial is recommended, if available • Second-line platinum-based chemotherapy (without rituximab) followed by HDT/ASCR for chemosensitive disease should be considered in transplant-eligible patients. • Responses have been observed to next-generation ALK inhibitors such as alectinib and lorlatinib, which should be favored over the first-generation inhibitor crizotinib. Patients with CR to a next-generation ALK inhibitor should be considered for allogeneic HCT.

^a Castillo JJ, et al. Leuk Lymphoma 2021;62:2845-2853; Alaggio R, et al. Leukemia 2022;36:1720-1748; Campo E, et al. Blood 2022;140:1229-1253; Soumerai JD, et al. N Blood 2022;140:1822-1826.

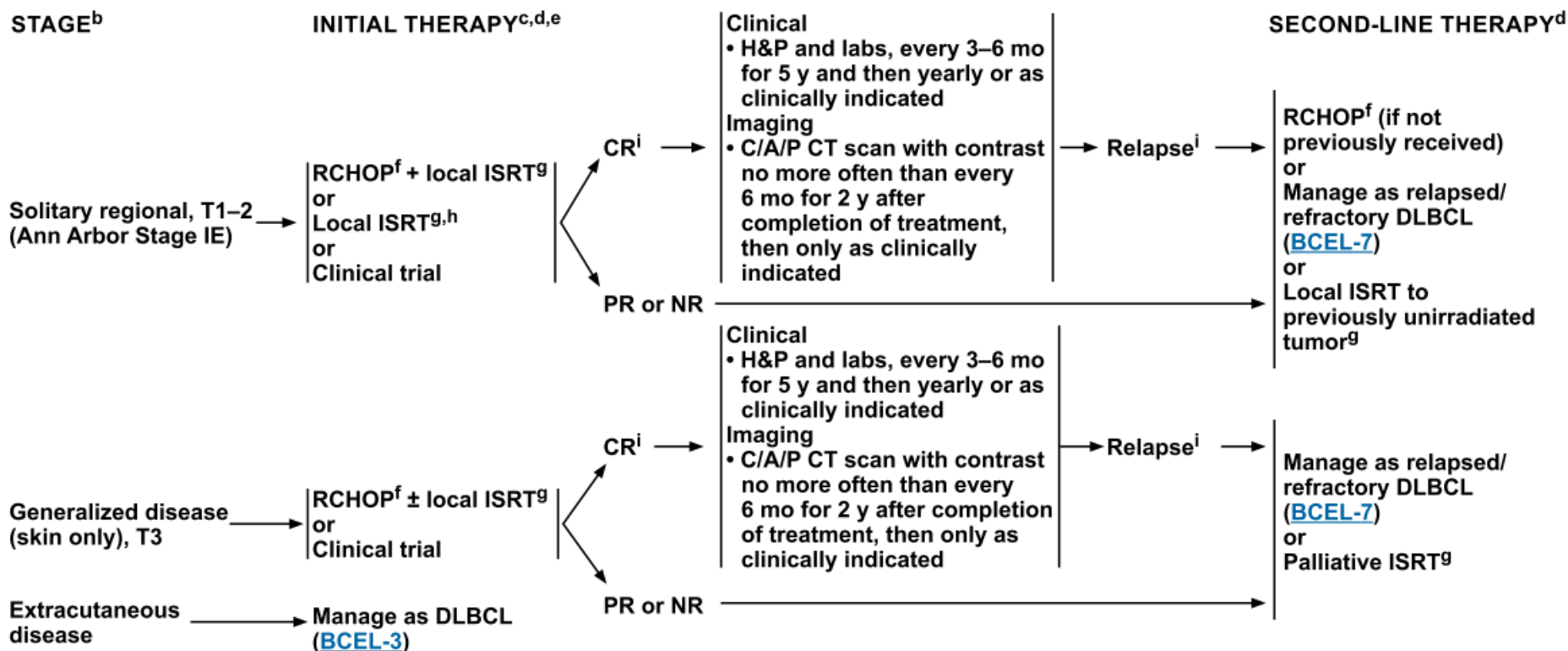
^b [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

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

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

BCEL-B

PRIMARY CUTANEOUS DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, LEG TYPE^a



^a Expert hematopathologist review is essential to confirm the diagnosis of primary cutaneous DLBCL, leg type.

^b For TNM Classification of Cutaneous Lymphoma other than MF/SS, see [NCCN Guidelines for Primary Cutaneous Lymphoma](#).

^c Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([NHODG-B](#)) and see monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#)).

^d Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

^e These patients are at higher risk for CNS involvement ([BCEL-A 2 of 2](#)); consider CNS prophylaxis according to institutional standards.

^f For patients who cannot tolerate anthracyclines, see [BCEL-C](#) for regimens for patients with poor left ventricular function.

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

^h For patients not able to tolerate chemotherapy.

ⁱ PET/CT (strongly preferred) or C/A/P CT with contrast at the end of treatment to assess response. It can be repeated if there is clinical suspicion of progressive disease.

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

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

BCEL-B

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

SECOND-LINE THERAPY^{d,i,j} (intention to proceed to transplant)
Preferred regimens (in alphabetical order) • DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab Other recommended regimens (in alphabetical order) • ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab • MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab

SECOND-LINE THERAPY (relapsed disease <12 mo or primary refractory disease)
• CAR T-cell therapy^k ▶ Axicabtagene ciloleucel (CD19-directed) (category 1) ▶ Lisocabtagene maraleucel (CD19-directed) (category 1)

BRIDGING THERAPY OPTIONS^l (typically 1 or more cycles as necessary until CAR T-cell product is available)
• DHA + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • GemOx ± rituximab • ICE ± rituximab • Polatuzumab vedotin-piiq ± rituximab ± bendamustine (bendamustine should be considered/added only after leukapheresis) • ISRT (can be used as monotherapy or sequentially with systemic therapy)

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

SECOND-LINE THERAPY^{d,i,j} (no intention to proceed to transplant)
Preferred regimens (in alphabetical order) • CAR T-cell therapy (CD19-directed)^k (if eligible) ▶ Lisocabtagene maraleucel • Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine^l ± rituximab • Tafasitamab-cxixl^m + lenalidomide Other recommended regimens (in alphabetical order) • CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab • DA-EPOCH ± rituximab • GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • GemOx ± rituximab • Rituximab Useful in certain circumstances • Brentuximab vedotin for CD30+ disease • Ibrutinibⁿ (non-GCB DLBCL) • Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL)

See Footnotes on [BCEL-C 4 of 6](#).

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

See First-line Therapy on [BCEL-C 1 of 6](#).
See Third-line and Subsequent Therapy on [BCEL-C 3 of 6](#).

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a

THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY ^o	
Preferred regimens • T-cell engager therapy ▶ CAR T-cell therapy^k (preferred if not previously given) (in alphabetical order) ◊ Axicabtagene ciloleucel (CD19-directed) ◊ Lisocabtagene maraleucel (CD19-directed) ◊ Tisagenlecleucel (CD19-directed) ▶ Bispecific antibody therapy (only after at least two lines of systemic therapy; including patients with disease progression after transplant or CAR T-cell therapy) (in alphabetical order) ◊ Epcoritamab-byspⁿ ◊ Glofitamab-gxbmⁿ	Other recommended regimens • Loncastuximab tesirine-lpyl^m • Selinexor (including patients with disease progression after transplant or CAR T-cell therapy)

See Footnotes on [BCEL-C 4 of 6](#).

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

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

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

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

**BCEL-C
3 OF 6**

Version 1.2024, 01/18/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS REFERENCES

First-line Therapy

CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab with RT

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-26.

Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J Clin Oncol* 2004;22:3032-3038.

Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26:2258-2263.

CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab

Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116:2040-2045.

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117-4126.

Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391.

Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;394:2271-2281.

Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol* 2020;38:3003-3011.

Pola-R-CHP (polatuzumab vedotin-piiq, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone)

Tilly H, Morschhauser F, Sehn L, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell therapy. *N Engl J Med* 2022;386:351-363.

Dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) + rituximab

Purroy N, Bergua J, Gallur L, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol* 2015;169:188-198.

Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol* 2008;26:2717-2724.

Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica* 2012;97:758-765.

First-line Therapy for Patients with Poor Left Ventricular Function

CDOP (cyclophosphamide, liposomal doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab

Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results from a prospective phase II study. *Haematologica* 2002;87:822-827.

Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2174-2180.

RCEOP (rituximab, cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone)

Moccia AA, Schaff K, Freeman C, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv* 2021;5:1483-1489.

RGCVP (rituximab, gemcitabine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)

Fields PA, Townsend W, Webb A, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol* 2014;32:282-287.

First-line Therapy for Older Patients (aged >80 years)

R-mini-CHOP

Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-468.

Peyrade F, Fain O, Fabiani B, et al. Long-term follow-up of the GELA LNH 03-7B study: A prospective phase II study of 150 patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with RminiCHOP [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):Abstract 8536.

Second-line and Subsequent Therapy

Polatuzumab vedotin ± bendamustine ± rituximab

Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol* 2019;6:e254-e265.

Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:155-165.

Brentuximab vedotin

Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* 2015;125:1394-1402.

CEPP (cyclophosphamide, etoposide, prednisone, procarbazine) ± rituximab

Chao NJ, Rosenberg SA, and Horning SJ. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990;76:1293-1298.

DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) ± rituximab

Mey UJ, Orloff KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600.

Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.

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

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

[Continued](#)

**BCEL-C
5 OF 6**

Version 1.2024, 01/18/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS REFERENCES

Second-line and Subsequent Therapy (continued)

DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin) ± rituximab

Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010;10:262-269.

Rigacci L, Fabbri A, Puccini B, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) +/-rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. Cancer 2010;116:4573-4579.

EPOCH + rituximab

Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. J Clin Oncol 2000;18:3633-3642.

Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study. Ann Oncol 2004;15:511-516.

ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab

Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol 1994;12:1169-1176.

Martin A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. Haematologica 2008;93:1829-1836.

GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin or carboplatin) ± rituximab

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

Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. Leuk Lymphoma 2010;51:1523-1529.

GemOX (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab

Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol 2008;80:127-132.

Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol 2009;64:907-916.

Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. Haematologica 2013;98:1726-1731.

Ibrutinib

Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. Nat Med 2015;21:922-926.

ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab

Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004;103:3684-3688.

Gisselbrecht C, Schmitz M, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. J Clin Oncol 2012;30:4462-4469.

Lenalidomide ± rituximab

Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. Leukemia 2013;27:1902-1909.

1909.

Czuczman MS, Trnny M, Davies A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Clin Cancer Res 2017;23:4127-4137.

Tafasitamab + lenalidomide

Salles G, Duell J, Gonzales Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2020;21:978-988.

Third-line and Subsequent Therapy

Loncastuximab tesirine

Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22:790-800.

Selinexor

Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Haematol 2020;7:e511-e522.

T-Cell Engager Therapy

CAR T-Cell Therapy

Axicabtagene ciloleucel

Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. Blood 2023;141:2307-2315.

Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2022;386:640-654.

Lisocabtagene maraleucel

Abramson JS, Solomon SR, Arnsperger JE, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of phase 3 TRANSFORM study. Blood 2023;141:1675-1684.

Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2022;23:1066-1077.

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020;396:839-852.

Tisagenlecleucel

Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2021;22:1403-1415.

Bispecific Antibody therapy

Epcoritamab-bysp

Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3xCD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Dose expansion in a phase I/II trial. J Clin Oncol 2023;41:2238-2247.

Glofitamab-gxmb

Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2022;387:2220-2231.

Falchi L, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab monotherapy in pts with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): Extended follow-up and landmark analyses from a pivotal phase II study [abstract]. J Clin Oncol 2023;41:Abstract 7550.

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

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

**BCEL-C
6 OF 6**

Version 1.2024, 01/18/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Cwynarski K et al., 2019 [1].

British Society for Haematology (BSH)

The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper.

Zielsetzung

The BSH produces Good Practice Papers to recommend good practice in areas where there is a limited evidence base but for which a degree of consensus or uniformity is likely to be beneficial to patient care.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Keine Beteiligung von Patientenvertretungen an der Leitlinienerstellung, lediglich zur externen Begutachtung vorgelegt²,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Angaben zur systematischen Auswahl fehlen, kritische Bewertung der Literatur im Rahmen der Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mit GRADE, aber keine Details beschrieben,
- Verfahren zur Konsensfindung nicht erwähnt, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Gültigkeit nicht erwähnt, Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

The PubMed database was searched for English language articles up to August 2018 [...]. The references from relevant publications were searched and published guidelines by the European Society for Medical Oncology were noted.

LoE/GoR

GRADE nomenclature

Strength of recommendation

Strong (grade 1)	Strong recommendations (grade 1) are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as 'recommend'.
Weak (grade 2)	Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as 'suggest'.

Quality of evidence

² The manuscript was reviewed by representatives from the Lymphoma Association; this organisation does not necessarily approve or endorse the contents.

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B) or low (C). To put this in context, it is useful to consider the uncertainty of knowledge and whether further research could change what we know or our certainty.

(A) High	Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect. Current evidence derived from randomised clinical trials without important limitations.
(B) Moderate	Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Current evidence derived from randomised clinical trials with important limitations (e.g. inconsistent results, imprecision wide confidence intervals or methodological flaws e.g. lack of blinding, large losses to follow up, failure to adhere to intention to treat analysis), or very strong evidence from observational studies or case series (e.g. large or very large and consistent estimates of the magnitude of a treatment effect or demonstration of a dose-response gradient).
(C) Low	Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Current evidence from observational studies, care series or just opinion.

Empfehlungen:

Relapse or Refractory Disease

Consider radiotherapy if omitted from initial therapy with localized relapse (1B).

Patients should be offered a clinical trial wherever possible (1A).

The choice of salvage regimen should be the same as those used in the treatment of relapsed diffuse large B-cell lymphoma with consolidation HDT/autologous stem cell transplantation (ASCT) for response disease. Radiotherapy pre- or post-ASCT should be considered if previously omitted (2B).

Hintergrund

[...] Patients in whom consolidation RT was omitted should be considered for RT if presenting with residual localized mediastinal disease that is fluoro-deoxyglucose (FDG)-avid on PET-CT and, if feasible, a biopsy should be performed to prove recurrent or residual disease.

There is a lack of data regarding the optimal 'salvage' chemotherapy regimen for relapsed PMBCL, in whom CMR has been achieved previously. Therefore, it appears reasonable that the approach to 'salvage' chemotherapy regimens should be similar to that used in the treatment of relapsed DLBCL (Chaganti et al, 2016). Given the young age of presentation combined with infrequent bone marrow involvement at relapse (Bishop et al, 1999), it is suggested that high dose therapy (HDT)/ASCT should be considered with curative intent, albeit there is a paucity of published outcome data in the rituximab era.

The importance of chemosensitive disease prior to HDT/ASCT was identified in the pre-rituximab era (Kuruville et al, 2008), and this has been reinforced by recent data published by the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Avivi et al, 2017). In their retrospective study, 86 patients had received HDT/ASCT and the majority had prior rituximab-containing therapy. At a median follow-up of 5 years, those patients transplanted in CR/partial remission (PR) >1 had a PFS of 64% and OS of 85% compared with 39% and 41%, respectively, for chemorefractory disease at the time of transplant. If RT has not been given previously, it can play an important part in local disease control and can be safely given pre- and post-ASCT with judicious planning of RT and careful attention to RT volume and lung doses (Lane et al, 2012).

The evidence for the role of allogeneic stem cell transplantation in PMBCL is very limited and needs to be examined in prospective clinical trials. There are many new emerging therapeutic agents, such as brentuximab vedotin (Jacobsen et al, 2015), agents directed at the PDCD1 (PD-1)/CD274 (PD-L1) axis (Zinzani et al, 2017a) and CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy (Neelapu et al, 2017), which

may have a role in salvage therapy in the future, but currently the evidence for their use in PMBCL is sparse (Jacobsen et al, 2015) and, in the case of brentuximab vedotin, conflicting data of its proposed efficacy in PBMCL have been reported (Zinzani et al, 2017b). Participation in a clinical trial should be considered.

Referenzen

- Avivi I, Boumendil A, Finel H, Nagler A, Bothelo de Sousa A, Ribera Santasusana JM, et al. Autologous stem cell transplantation for primary mediastinal B-cell lymphoma: long-term outcome and role of post-transplant radiotherapy. A report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation 2017;53:1001-1009.
- Bishop PC, Wilson WH, Pearson D, Janik J, Jaffe ES, Elwood PC. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2479-2485.
- Chaganti S, Illidge T, Barrington S, McKay P, Linton K, Cwynarski K, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2016;174(1):43-56.
- Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. Blood 2015;125(9):1394-1402.
- Lane AA, Armand P, Feng Y, Neuberg DS, Abramson JS, Brown JR, et al. Risk factors for development of pneumonitis after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, BCNU and etoposide followed by autologous stem cell transplant. Leukemia & Lymphoma 2012;53(6):1130-1136.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017;377(26):2531-2544.
- Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2017a;130(3):267-270.
- Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, Di Rocco A, Salvi F, Cabras MG, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. Blood 2017b;129(16):2328-2330.

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [6].

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 beschrieben³, 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.

³ 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')

Recherche/Suchzeitraum:

The following databases were included in the literature search:

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

Subject specific databased used for certain topics:

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

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

LoE

Tabelle 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

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

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. [...] Recommendations were based on the trade-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 09 of 12, September 2023) am 26.09.2023

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

Systematic Reviews in PubMed am 26.09.2023

verwendete Suchfilter:

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

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

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

Leitlinien in PubMed am 26.09.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
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 recommendation*[ti])
14	(#13) AND ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.09.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Cwynarski K, Marzolini MAV, Barrington SF, Follows G, Illidge T, Stern S, et al.** The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol* 2019;185(3):402-409.
2. **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>.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (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, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 27.09.2023]. 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.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (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, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 27.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
5. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell lymphomas; Version 01.2024 [online]. 18.01.2024. Fort Washington (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 06.02.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. Last update: 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 27.09.2023]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
7. **Shargian L, Raanani P, Yeshurun M, Gafter-Gvili A, Gurion R.** Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2022;198(5):838-846.
8. **Thuresson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J.** A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Adv Ther* 2020;37(12):4877-4893.
9. **Ying Z, Song Y, Zhu J.** Effectiveness and safety of anti-cd19 chimeric antigen receptor-t cell immunotherapy in patients with relapsed/refractory large b-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:834113.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**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