



Zusammenfassende Dokumentation

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

Glofitamab

(Neues Anwendungsgebiet: Diffuses großzelliges B-Zell
Lymphom, rezidiert oder refraktär, Kombination mit
Gemcitabin und Oxaliplatin, autologe
Stammzelltransplantation nicht geeignet)

Vom 6. November 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	38
4.	Verfahrensablauf	38
5.	Beschluss	40
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	56
B.	Bewertungsverfahren.....	57
1.	Bewertungsgrundlagen	57
2.	Bewertungsentscheidung	57
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
2.2	Nutzenbewertung	57
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	58
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	59
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	64
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	65

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	65
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	67
5.1	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	67
5.2	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH	104
5.3	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	108
5.4	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	127
5.5	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	131
5.6	Stellungnahme der Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie (DAG-HSZT) und der German Lymphoma Alliance (GLA)	137
D.	Anlagen	171
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	171
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	185

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Glofitamab (Columvi) wurde am 1. August 2023 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 10. April 2025 hat Glofitamab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 9. Mai 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1

Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Glofitamab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„COLUMVI in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.“

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Glofitamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Glofitamab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glofitamab (Columvi) gemäß Fachinformation

COLUMVI in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.11.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin:

– Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid
oder

– Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab

- b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen ciloleucel,
- Lisocabtagen maraleucel 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

- b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin:

– Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid
oder

– Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab

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

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

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

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

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

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

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

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (GemOx) folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Epcoritamab, Etoposid, Glofitamab als Monotherapie, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Odronextamab, Polatuzumab Vedotin, Prednisolon, Prednison, Tafasitamab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Rituximab,

Loncastuximab tesirin, Axicabtagen ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel.

zu 2. Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen und sollte Patientinnen und Patienten mit zwei oder mehr systemischen Vortherapien, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Zudem kann eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Eine autologe Stammzelltransplantation kommt hingegen nicht in Betracht, da die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet für selbige nicht in Frage kommen.

zu 3. Es liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

- Epcoritamab (Beschluss vom 17. April 2025)
- Polatuzumab vedotin (Beschluss vom 20. Juni 2024)
- Glofitamab (Beschluss vom 01. Februar 2024)
- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschlüsse vom 6. April 2023 und vom 16. November 2023)
- Axicabtagen ciloleucel (Beschlüsse vom 3. November 2022, 12. Dezember 2023 und vom 19. Dezember 2024)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Tisagenlecleucel (Beschlüsse vom 17. September 2020 und vom 15. Februar 2024)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013).

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.

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.

Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden, weshalb eine Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt.

Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit von der Anzahl der bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen.

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie

Die S3-Leitlinie zum DLBCL differenziert in ihren Empfehlungen für die Zweitlinientherapie in hochdosisfähige und nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und spricht jeweils differenzierte Therapieempfehlungen aus. Aus den konkreten Empfehlungen der S3-Leitlinie für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten in der zweiten Behandlungslinie geht hervor, dass es sich dabei im Besonderen um Patientinnen und Patienten handelt, die für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Eine Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation wird hingegen für das erste Rezidiv nicht empfohlen. Folglich wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass es sich bei den Erwachsenen, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen, um nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten im Hinblick auf die Behandlung des ersten Rezidivs handelt. Für diese Patientinnen und Patienten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapieprotokoll wie beispielsweise die Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) oder die Kombination aus Tafsitamab und Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab.

Die Kombination R-GemOx ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für den CD19-spezifischen Antikörper Tafasitamab, der in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommen, zugelassen ist, wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 3. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).

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

In den zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemotherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen ciloleucel konnte für die Patientinnen und Patienten, die für eine

Hochdosistherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse vom 16. November 2023 und 21. Dezember 2023). Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung kommen Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die vorliegende Patientenpopulation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht.

In der Gesamtschau legt der G-BA daher Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor.

Die autologe Stammzelltransplantation kommt laut vorliegendem Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Die allogene Stammzelltransplantation kommt laut Anwendungsgebiet in Betracht und wird laut S3-Leitlinie für Patientinnen und Patienten ab dem 2. Rezidiv empfohlen.

Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften haben in ihren Stellungnahmen zum vorliegenden Verfahren darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Zudem setzt die S3-Leitlinie für die Behandlung mit CAR-T-Zellen ab dem 2. Rezidiv nicht mehr die Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten voraus. Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Gemäß der S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist.

Diesbezüglich sind Axicabtagen ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Zudem ist in dieser Behandlungssituation Tisagenlecleucel zugelassen.

Für Tisagenlecleucel konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Februar 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).

In der Nutzenbewertung zu Axicabtagen ciloleucel konnte mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.

Für Lisocabtagen maraleucel konnte mit Beschluss vom 6. April 2023 ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.

Darüber hinaus soll Patientinnen und Patienten in kurativer Intention ab dem 2. Rezidiv gemäß S3-Leitlinie nach erfolgter CAR-T-Zelltherapie oder bei nicht durchführbarer CAR-T-Zelltherapie die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden.

Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktionstherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab (R) empfohlen. Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.²

Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch 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.³ Aus den Stellungnahmen klinischer Sachverständigen in den Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidivierten / refraktären DLBCL in der zweiten Therapielinie bzw. rezidivierten / refraktären DLBCL und des rezidivierten / 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 Platin-haltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere 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

² Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology)

dieser Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren, unter 1. aufgeführten zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der schriftlichen Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.

Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie ab zweitem Rezidiv sowie die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel bestimmt. Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Art und Anzahl der Vortherapien und die Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen.

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie stellen für Patientinnen und Patienten, die weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, laut der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie zielgerichtete Substanzen Therapieoptionen dar.

Tafasitamab ist, wie zuvor dargelegt, 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 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR), wie zuvor dargelegt, zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. Juni 2024 wurde für Polatuzumab Vedotin festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

Beim Wirkstoff Odronextamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Odronextamab wurde am 22. August 2024 zugelassen und ist zudem erst seit kurzem in Deutschland verfügbar (1. August 2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Odronextamab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die ursprüngliche bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht für eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer oder allogener Stammzelltransplantation oder einer CAR-T-Zelltherapie infrage kommen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass Patientinnen und Patienten, welche nicht für eine Hochdosistherapie mit anschließender Stammzelltransplantation geeignet sind, jedoch für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen können.

In Anbetracht der Stellungnahmen der klinischen Experten und unter Berücksichtigung der Empfehlungen der S3-Leitlinie werden für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher zum einen die differenzierten Empfehlungen nach Therapielinien innerhalb des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms und zum anderen die differenzierten Empfehlungen nach kurativer bzw. palliativer Therapieintention ab dem zweiten Rezidiv berücksichtigt.

Entsprechend der Ausführungen in der S3-Leitlinie aus 2022 ist eine Therapie mit CAR-T-Zellen in der Zweitlinie an die Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten gebunden. Trotz der Ausführungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung, dass CAR-T-Zellen auch für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten zunehmend in der klinischen Praxis angewendet werden, wird dies derzeit nicht durch aktuellere Evidenz aus Leitlinien⁴ für die Behandlung des ersten Rezidivs gestützt. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel konnte für die Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse vom 16. November 2023 und 21. Dezember 2023). Es verbleiben insbesondere Unsicherheiten darüber, wie hoch dieser entsprechende Patientenanteil in der Zweitlinienbehandlung ist.

Die Verabreichung der CAR-T-Zellen ab dem zweiten Rezidiv für Patientinnen und Patienten in kurativer Intention ist entsprechend der Empfehlungen der S3-Leitlinie demgegenüber nicht mehr konkret an die Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten gebunden.

Daher werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie die benannten CAR-T-Zelltherapien nicht für die Behandlung des ersten Rezidivs, aber für die Behandlung ab dem zweiten Rezidiv für entsprechend geeignete Patientinnen und Patienten in kurativer Intention, bestimmt. Darüber hinaus wird entsprechend S3-Leitlinie auch die allogene

⁴ Alberta Health Services (AHS). Lymphoma; version 20 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2025. [Zugriff: 26.03.2025]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guidelyhe002-lymphoma.pdf>

Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten in kurativer Intention ab dem zweiten Rezidiv als eine Behandlungsoption neben den CAR-T-Zellen im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung von Hochdosisfähigkeit und Art und Anzahl der Vortherapien bestimmt.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin bleibt von dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie STARGLO vorgelegt. Die Studie STARGLO ist eine noch laufende, multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin mit Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin verglichen wird.

Untersucht werden Patientinnen und Patienten, die nach mindestens einer systemischen Vortherapie refraktär waren oder ein Rezidiv erlitten haben. Für Patientinnen und Patienten, bei denen nur eine vorherige Therapielinie versagt hat, durfte keine Stammzelltransplantation infrage kommen. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren unter anderem Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kam (dies galt nur für Deutschland und Frankreich) sowie Patientinnen und Patienten mit hochmalignem B-Zell-Lymphom mit Myelocytomatose-Onkogen(MYC)- und B-Zell-Lymphom(BCL)2- und / oder BCL6-Translokationen, mit hochmalignem B-Zell-Lymphom NOS und mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten zu den insgesamt 274 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten getrennt für zwei Teilpopulationen vor: zu Patientinnen und Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie sowie zu Patientinnen und Patienten nach Versagen von mindestens zwei vorherigen Therapielinien. Die Studie STARGLO wurde im Februar 2021 begonnen und wird an 61 Studienzentren in Nordamerika, Australien, Europa und Asien durchgeführt.

Bewertung:

Die Daten der Studie STARGLO sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Den Vergleichsarm der Studie bildete die Kombination aus Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin. Dies entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.

In der Gesamtschau liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin vor. Ein Zusatznutzen von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Glofitamab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„COLUMVI in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.“

Die folgenden drei Patientengruppen wurden unterschieden:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie

- b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

- b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bestimmt.

Zu Patientengruppe b1)

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

Zu Patientengruppe b2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bestimmt.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie STARGLO vorgelegt. Die Studie STARGLO ist eine noch laufende, multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin mit Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin verglichen wird.

Der Vergleichsarm der Studie entspricht folglich nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie der bestimmten Patientengruppen. Somit liegen keine geeigneten Daten vor. Im Ergebnis wird festgestellt, dass für Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahlen zugrunde.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich insbesondere daraus, dass

- die Anzahlen aus dem Dossier abweichend von der vorliegenden Indikation keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die ein DLBCL aufweisen, das nicht anderweitig spezifiziert (NOS) ist, beinhalten.
- der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung ausschließlich Patientinnen und Patienten in der Zweit- und Drittlinientherapie berücksichtigt, obwohl vom Anwendungsgebiet grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten in späteren Therapielinien umfasst sind.
- einheitliche Kriterien für das Infragekommen einer Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation bzw. einer CAR-T-Zelltherapie fehlen.
- das Infragekommen einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) bei Patientinnen und Patienten, für die eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) nicht infrage kommen, in der Herleitung der Patientenzahlen nicht explizit abgebildet wird. Es ist davon auszugehen, dass dieser Aspekt keinen großen Einfluss auf die Anzahlen hat, da es sich bei dieser Gruppe allenfalls um Patientinnen und Patienten handeln dürfte, bei denen selbst eine ausreichende Sammlung von Stammzellen (zur Vorbereitung der autoSZT) nicht möglich war.

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die Angaben zu den Patientengruppen in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Columvi

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

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

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

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

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Zytokin-Freisetzungssyndrom.

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

2.4 Therapiekosten

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

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

Der Fachinformation von Glofitamab entsprechend werden alle Patientinnen und Patienten an Tag 1, Zyklus 1 mit einer einmaligen Dosis von Obinutuzumab (1 000 mg) vorbehandelt⁵.

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.

⁵ Obinutuzumab ist nicht zur Vorbehandlung vor Beginn einer Therapie mit Glofitamab zugelassen. Der Zulassungsantrag wurde zurückgezogen. Obinutuzumab ist für diese Indikation nicht erstattungsfähig, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

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

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

Induktionschemotherapien vor Stammzelltransplantation

Für die Induktionschemotherapien R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin), R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) und R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Kombinationstherapien legt der G-BA entsprechend der Empfehlung der S3-Leitlinie 2–3 Zyklen zugrunde⁶. 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)⁷ sowie in Bezug auf die Kombinationstherapien R-ICE und R-DHAP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Gisselbrecht et al. (2010)⁸ abgestellt.

Stationäre Behandlungen

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

Behandlungsdauer:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie

⁶ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-0380L. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

⁷ 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.

⁸ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28 (27):4184-90

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin				
Glofitamab	Zyklus 1: 2 x pro 21-Tage-Zyklus Zyklus 2 – 12: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	12,0	<u>Zyklus 1:</u> 2 <u>Zyklus 2 – 12:</u> 1	13
Gemcitabin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	8,0	1	8
Oxaliplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	8,0	1	8
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 <u>Zyklus 2 + 3:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklus 4 – 12:</u> Tag 1 und 15	12,0	<u>Zyklus 1:</u> 5 <u>Zyklus 2 + 3:</u> 4 <u>Zyklus 4 – 12:</u> 2	31,0
	<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

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin				
Glofitamab	Zyklus 1: 2 x pro 21-Tage-Zyklus Zyklus 2 – 12: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	12,0	<u>Zyklus 1:</u> 2 <u>Zyklus 2 – 12:</u> 1	13
Gemcitabin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	8,0	1	8
Oxaliplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	8,0	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
CAR-T-Zell-Therapien				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie				
Induktionstherapie				
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin) ⁷				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag -1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) ⁸				
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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 – 3)	2 – 3	3	6 – 9
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) ^{7,8}				
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
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig		7,9 (mittlere Verweildauer)	7,9
allogene Stammzelltransfusion	einmalig		33,6 (mittlere Verweildauer)	33,6

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin				
Glofitamab	Zyklus 1: 2 x pro 21-Tage-Zyklus Zyklus 2 – 12: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	12,0	Zyklus 1: 2 Zyklus 2 – 12: 1	13
Gemcitabin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	8,0	1	8
Oxaliplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	8,0	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid				
Tafasitamab	<u>Kombinationstherapie</u> 28-Tage Zyklus; Zyklus 1: Tag 1, 4, 8, 15 und 22 Zyklus 2 + 3: Tag 1, 8, 15 und 22 Zyklus 4 – 12: Tag 1 und 15	12,0	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 + 3: 4 Zyklus 4 – 12: 2	31,0
	<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:

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

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin					
Glofitamab	Zyklus 1: Tag 8: 2,5 mg	Zyklus 1: Tag 8: 2,5 mg	1 x 2,5 mg	1	1 x 2,5 mg +
	Zyklus 1: Tag 15: 10 mg	Zyklus 1: Tag 15: 10 mg	1 x 10 mg	1	34 x 10 mg
	Zyklus 2 – 12: Tag 1: 30 mg	Zyklus 2 – 12: Tag 1: 30 mg	3 x 10 mg	11	
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	8	16 x 1 000 mg
Oxaliplatin	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	1 x 200 mg	8	8 x 200 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

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

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin					
Glofitamab	Zyklus 1: Tag 8: 2,5 mg	Zyklus 1: Tag 8: 2,5 mg	1 x 2,5 mg	1	1 x 2,5 mg +
	Zyklus 1: Tag 15: 10 mg	Zyklus 1: Tag 15: 10 mg	1 x 10 mg	1	34 x 10 mg
	Zyklus 2 – 12: Tag 1: 30 mg	Zyklus 2 – 12: Tag 1: 30 mg	3 x 10 mg	11	
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	8	16 x 1 000 mg
Oxaliplatin	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	1 x 200 mg	8	8 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie					
Induktionstherapie					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin) ⁷					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	4 – 6	8,0 x 1 000 mg – 12,0 x 1 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					3,0 x 50 mg
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) ^{7,8}					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 550 mg	9 550 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5 000 mg – 6,0 x 5 000 mg
Carboplatin	AUC 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) ^{7,8}					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m ² = 2 x 3 820 mg	7 640 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin					
Glofitamab	Zyklus 1: Tag 8: 2,5 mg	Zyklus 1: Tag 8: 2,5 mg	1 x 2,5 mg	1	1 x 2,5 mg +
	Zyklus 1: Tag 15: 10 mg	Zyklus 1: Tag 15: 10 mg	1 x 10 mg	1	34 x 10 mg
	Zyklus 2 – 12: Tag 1: 30 mg	Zyklus 2 – 12: Tag 1: 30 mg	3 x 10 mg	11	
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	8	16 x 1 000 mg
Oxaliplatin	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	1 x 200 mg	8	8 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
CAR-T-Zell-Therapien					
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- infusions- beutel	1	1 Einzel- infusions- beutel
	≥ 100 kg: 2 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (ab 100 kg unabhängig vom Körper- gewicht)	2 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen			
Lisocabtagen maraleucel	100 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 x 10 ⁶ lebensfähige CAR+ T- Zellen	1 Einzel- infusions-beu- tel	1	1 Einzel- infusions- beutel
Tisagenlecleucel	0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körper- gewicht)	0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen	1 Einzel- infusions- beutel	1	1 Einzel- infusions- beutel

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Zu bewertendes Arzneimittel					
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin					
Glofitamab 2,5 mg	1 IFK	1 164,89 €	1,77 €	0,00 €	1 163,12 €
Glofitamab 10 mg	1 IFK	4 531,02 €	1,77 €	0,00 €	4 529,25 €
Gemcitabin 1 000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Oxaliplatin 200 mg	1 IFK	395,68 €	1,77 €	18,24 €	375,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)		Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
<i>CAR-T-Zell-Therapien</i>					
Axicabtagen ciloleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	230 621,00 €		0 € ¹⁰	230 621,00 €
Lisocabtagen maraleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	227 500,00 €		0 € ¹⁰	227 500,00 €
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €		0 € ¹⁰	239 000,00 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid					
Tafasitamab 200 mg	1 PKI	654,48 €	1,77 €	35,61 €	617,10 €
Lenalidomid 25 ¹¹	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 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	1,77 €	98,21 €	1 677,36 €
Induktionschemotherapien (R-GDP, R-DHAP, R-ICE) vor 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 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,70 €	1,77 €	1,11 €	31,82 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €

¹⁰ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

¹¹ Festbetrag

Cytarabin 2 000 mg	1 ILL	77,06 €	1,77 €	3,12 €	72,17 €
Dexamethason 40 mg	10 TAB	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,29 €
Dexamethason 40 mg	20 TAB	81,59 €	1,77 €	0,00 €	79,59 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,90 €	1,77 €	3,35 €	76,78 €
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-Steuer: 1. September 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 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.

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

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

Laut Fachinformation 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 handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung der Arzneimittel gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für Axicabtagen ciloleucel an.

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

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

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

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Axicabtagen ciloleucel, 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 bzw. 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.¹²

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin							

¹² 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
Glofitamab							
Dexamethason ¹¹ 20 mg; i.v.	10 ILO á 4 mg	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €	4	29,42 €
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 €	13	105,30 €
Paracetamol ¹¹ 500 – 1 000 mg	20 TAB á 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	13	3,15 – 6,02 €
	10 TAB á 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
CAR-T-Zell-Therapien							
Screening auf HBV, HCV und HIV							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1,0	9,02 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1,0	4,09 €
Axicabtagen ciloleucel							
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid 500 mg/m ² = 955 mg	6 PIJ zu 500 mg	85,98 €	1,77 €	9,45 €	74,76 €	3,0	74,76 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57,3 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	670,08 €
Tisagenlecleucel							
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid	10 PIJ zu 200 mg	70,83 €	1,77 €	3,29 €	65,77 €	3,0	65,77 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
250 mg/m ² = 477,5 mg							
Fludarabin 25 mg/m ² = 47,75 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	670,08 €
<u>Lisocabtagen maraleucel</u>							
<u>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</u>							
Cyclophosphamid 300 mg/m ² = 573 mg	6 PIJ zu 500 mg	85,98 €	1,77 €	9,45 €	74,76 €	3,0	74,76 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57,3 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	670,08 €
<u>Induktionschemotherapien (R-GDP, R-DHAP, R-ICE) vor allogener Stammzelltransplantation</u>							
<u>Rituximab (R-GDP, R-DHAP, R-ICE)</u>							
<u>HBV-Diagnostik</u>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
<u>Prämedikation (R-GDP)</u>							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	2,0 - 3,0	17,55 € - 35,10 €
Paracetamol ¹¹ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg - 10 TAB 1000 mg	2,96 € - 3,32 €	0,15 € - 0,17 €	0,13 € - 0,14 €	2,68 € - 3,01 €	2,0 - 3,0	2,68 € - 3,01 €
<u>Prämedikation (R-DHAP)</u>							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	2,0 - 3,0	17,55 € - 35,10 €
Paracetamol ¹¹ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg - 10 TAB 1000 mg	2,96 € - 3,32 €	0,15 € - 0,17 €	0,13 € - 0,14 €	2,68 € - 3,01 €	2,0 - 4,0	2,68 € - 3,01 €
<u>Prämedikation (R-ICE)</u>							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	2,0 - 3,0	17,55 € - 35,10 €

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 ¹¹ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	3,0	2,68 €
	–	–	–	–	–	–	–
	10 TAB 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	4,0	3,01 €
Cisplatin (R-GDP, R-DHAP)							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 250 ml INF	87,05 €	4,35 €	7,94 €	74,76 €	2,0 – 3,0	74,76 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	2,0 – 3,0	40,01 € – 80,02 €
Mesna (R-ICE)							
Mesna (Bolus mit 1 900 mg Mesna (= 20 % der Ifosfamid-Dosis), gefolgt von 24- Stunden- Dauerinfusion mit mindestens 1 900 mg bis zu 9 500 mg (= 20 % - 100 % der Ifosfamid-Dosis), gefolgt von nachträglicher Infusion mit bis zu 4 750 mg Mesna (= 0 % - 50 % der Ifosfamid-Dosis) für 6 – 12 Stunden	Bolus mit 1 900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 1 900 mg						
	5 ILO x 1 000 mg	48,54 €	1,77 €	1,77 €	45,00 €	2,0 – 3,0	90,00 € – 135,00 €
	Bolus mit 1 900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 9 500 mg gefolgt von nachträglicher Infusion von 4 750 mg						
	50 AMP x 400 mg	151,06 €	1,77 €	17,68 €	131,61 €		
	5 ILO x 1 000 mg	48,54 €	1,77 €	1,77 €	45,00 €	2,0 – 3,0	266,06 € – 352,12 €
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 ¹¹ 500 – 1 000 mg	10 TAB á 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	6	2,68 € – 3,01 €
	10 TAB á	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		

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
	1 000 mg						
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 i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

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

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

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

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

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

Benennung

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

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten

Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

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

Referenzen: Fachinformation zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: September 202

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Juli 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Zulassung fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 9. Mai 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glofitamab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Mai 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Glofitamab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. August 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 22. September 2025 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	01.10.2025; 15.10.2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. November 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

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 (Neues Anwendungsgebiet: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, rezidiert oder refraktär, Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin, autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet)

Vom 6. November 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. November 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Oktober 2025 (BAnz AT 21.11.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Glofitamab in der Fassung des Beschlusses vom 6. November 2025 zu dem Anwendungsgebiet „als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Glofitamab

Beschluss vom: 6. November 2025

In Kraft getreten am: 6. November 2025

BAnz AT 17.12.2025 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 10. April 2025):

COLUMVI in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b3) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen ciloleucel,
- Lisocabtagen maraleucel 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 Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b4) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹³

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie

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

¹³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-64), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

- a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie
 circa 1270 bis 1420 Patientinnen und Patienten

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

circa 600 bis 1240 Patientinnen und Patienten

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

circa 360 bis 890 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Columvi (Wirkstoff: Glofitamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2025):

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

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

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

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Zytokin-Freisetzungssyndrom.

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

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin	
Glofitamab	155 157,62 €
Gemcitabin	1 439,36 €
Oxaliplatin	3 005,36 €
Gesamt	159 602,34 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	137,87 € – 140,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid	
Tafasitamab	101 821,50 €
Lenalidomid	428,68 €
Gesamt	102 250,18 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	10,49 €
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab	
Polatuzumab Vedotin	44 950,80 €
Bendamustin	6 148,05 €
Rituximab	16 151,40 €
Gesamt	67 250,25 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	65,82 € – 66,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin					
Glofitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 2 Zyklus 2 – 12: 1	13	1 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8	800 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8	800 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafasitamab in Kombination mit 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 €
Polatumumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					
Polatumumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit Polatumumab Vedotin	100 €	1	6	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	12	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	100 €	1	6	600 €

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

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin	
Glofitamab	155 157,62 €
Gemcitabin	1 439,36 €
Oxaliplatin	3 005,36 €
Gesamt	159 602,34 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	137,87 € – 140,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
CAR-T-Zell-Therapien	
Axicabtagen-Ciloleucel	230 621,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	768,44 €
Lisocabtagen maraleucel	227 500,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	767,10 €
Tisagenlecleucel	239 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	768,44 €
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie	
Induktionschemotherapien	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen	
Rituximab	5 383,80 € – 8 413,88 €
Gemcitabin	719,68 € – 1 079,52 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cisplatin	231,86 € – 347,79 €
R-GDP	6 379,63 € – 9 920,78 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	145,49 € – 203,38 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 – 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	8 413,88 € – 10 767,60 €
Ifosfamid	672,40 € – 1 008,60 €
Carboplatin	634,30 € – 825,22 € (2 Zyklen) – 951,45 € – 1 237,83 € (3 Zyklen)
Etoposid	460,68 € – 691,02 €
R-ICE	10 181,26 € – 10 372,18 € (2 Zyklen) – 13 418,67 € – 13 705,05 € (3 Zyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	120,72 € – 400,72 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 383,80 € – 10 767,60 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cytarabin	577,36 € – 866,04 €
Cisplatin	286,88 € – 430,32 €
R-DHAP	6 292,33 € – 12 143,55 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	145,49 € – 203,38 €
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	60 654,01 €
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	67 033,64 € – 70 574,79 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	145,49 € – 203,38 €
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	70 835,27 € – 71 026,19 € (2 Zyklen R-ICE) – 74 072,68 € – 74 359,06 € (3 Zyklen R-ICE)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	120,72 € – 400,72 €
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	66 946,34 € – 72 797,56 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	145,49 € – 203,38 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin					
Glofitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 2 Zyklus 2 – 12: 1	13	1 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8	800 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8	800 €
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 €
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie					
Induktionschemotherapien					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2	4,0 – 6,0	216 € - 324 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 – 3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
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	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €

	zytostatikahaltigen parenteralen Lösung				
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin	
Glofitamab	155 157,62 €
Gemcitabin	1 439,36 €
Oxaliplatin	3 005,36 €
Gesamt	159 602,34 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	137,87 € – 140,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid	
Tafasitamab	101 821,50 €
Lenalidomid	428,68 €
Gesamt	102 250,18 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	10,49 €
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab	
Polatuzumab Vedotin	44 950,80 €
Bendamustin	6 148,05 €
Rituximab	16 151,40 €
Gesamt	67 250,25 €
zusätzlich notwendige GKV- Leistungen	65,82 € – 66,15 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin					
Glofitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 2 Zyklus 2 – 12: 1	13	1 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8	800 €
Oxaliplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	8	800 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafasitamab in Kombination mit 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 €
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					
Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit Polatuzumab Vedotin	100 €	1	6	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	12	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €

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

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

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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

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

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

Berlin, den 6. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 17.12.2025 B5

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glofitamab (Neues Anwendungsgebiet: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, rezidiert oder refraktär, Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin, autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Glofitamab
- **Handelsname:** Columvi
- **Therapeutisches Gebiet:** Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG
- **Vorgangsnummer:** 2025-05-15-D-1206

Fristen

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

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 376,65 kB)

Modul 2

(PDF 462,19 kB)

Modul 3

(PDF 1,44 MB)

Modul 4

(PDF 2,52 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 52,45 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,37 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Glofitamab (Columvi)

COLUMVI in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin:

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

Stand der Information: Mai 2025

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 549,58 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 206,17 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2025
 - Mündliche Anhörung: 22.09.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.09.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Glofitamab - 2025-05-15-D-1206*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 22.09.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.09.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glofitamab (Neues Anwendungsgebiet: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, rezidiert od
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.08.2023 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.05.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

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

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	04.09.2025
Gilead Sciences GmbH	26.06.2025
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	04.09.2025
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.09.2025
DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie GLA German Lymphoma Alliance	08.09.2025

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Riplinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Dolezal	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Ladinek	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Martin	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gilead Sciences GmbH						
Hr. Dr. Finzsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Zumkeller	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Gossens	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Möhlenbrink	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. MacDonald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO, DAG-HSZT, GLA						
Hr. Prof. Dr. Chapuy	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Lenz	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	03. September 2025
Stellungnahme zu	Glofitamab in Kombination mit GemOx / COLUMVI 2L+ DLBCL (Vorgangsnummer 2025-05-15-D-1206)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (R/R DLBCL NOS), und die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, erfolgt für Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, mit kurativer Intention. Für Patienten, die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, stehen inzwischen zwar vielversprechende Behandlungsoptionen zur Verfügung, aber dennoch besteht hier ein hoher ungedeckter Bedarf für potentiell kurative Behandlungsoptionen. Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (Glofit-GemOx) ermöglicht nun erstmals auch für diese Patienten eine Therapie mit kurativer Intention.</p> <p>Das Anwendungsgebiet (AWG) von Glofit-GemOx schließt Patienten ein, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Darüberhinaus muss bei der Therapie des R/R DLBCL auf Grund der verfügbaren Therapieoptionen zwischen der</p> <ul style="list-style-type: none">• 2L (Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie) und der• 3L+ (Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien) <p>unterschieden werden (1, 2). Dementsprechend umfasst das AWG von Glofit-GemOx vier Teilpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>CAR-T-ja-ASCT-nein in 2L DLBCL</u>: Erwachsene mit R/R DLBCL NOS nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die für eine	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>CAR-T-Zelltherapie geeignet und für eine ASCT nicht geeignet sind.</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>CAR-T-nein-ASCT-nein in 2L DLBCL</u>: Erwachsene mit R/R DLBCL NOS nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine ASCT nicht geeignet sind.• <u>CAR-T-ja-ASCT-nein in 3L+ DLBCL</u>: Erwachsene mit R/R DLBCL NOS nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet und für eine ASCT nicht geeignet sind.• <u>CAR-T-nein-ASCT-nein in 3L+ DLBCL</u>: Erwachsene mit R/R DLBCL NOS nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine ASCT nicht geeignet sind. <p>Die Studien ALYCANTE und PILOT zeigen, dass die CAR-T-Zelltherapien auch in der Teilpopulation 2L-CAR-T-ja-ASCT-nein wirksam und verträglich sind und diese Patienten mit kurativer Intention behandelt werden können (3). Deshalb ist auch der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, operationalisiert durch das am Behandlungsende orientierte, ereignisfreie Überleben (EFS-EOT, Event free survival-end of treatment) patientrelevant. Dieses Kollektiv ist auch im Studienkollektiv der STARGLO abgebildet.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse für Glofit-GemOx in der 2L zeigen die Entwicklung eines positiven Trends hin zu einem langfristigen und stabilen Überlebensvorteil auf hohem Niveau. Das Risiko des Scheiterns</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, die sowohl für eine CAR-T-Zelltherapie als auch für eine ASCT nicht geeignet sind, steht mit Glofit-GemOx nun erstmals eine potentiell kurative Therapieoption zur Verfügung.</p> <p><i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Textes wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</i></p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Inhaltsverzeichnis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung • Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen <ol style="list-style-type: none"> 1) CAR-T-Zelltherapie-Eignung von 2L und 3L+ DLBCL-Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltherapie (ASCT) geeignet sind 2) Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) <ol style="list-style-type: none"> a) ZVT für die Teilpopulation CAR-T-ja-ASCT-nein in 2L DLBCL b) ZVT für die Teilpopulation CAR-T-ja-ASCT-nein in 3L+ DLBCL c) ZVT für die Teilpopulation CAR-T-nein-ASCT-nein in 3L+ DLBCL • Das epidemiologische Modell 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zusammenfassung</p>		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Das zugelassene Anwendungsgebiet von Glofitamab besteht aus vier Teilpopulationen und umfasst sowohl in der 2L als auch in der 3L+ Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. • Die Studie STARGLO umfasst auch Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. • Die Kombinationspartner von Glofitamab - Gemcitabin und Oxaliplatin - sind kein Hinweis dafür, dass die Patienten sich nicht für eine CAR-T-Zelltherapie eignen. • Die ZVT umfasst neben Polatuzumab-Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid auch die CAR-T-Zelltherapien, die bispezifischen Antikörper und Loncastuximab-Tesirin. • Die Anzahl der GKV-Patienten wird auf Basis des epidemiologischen Modells zu Glofitamab bestimmt. 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen</p>		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.5 ff. I.8 f. I.10 f.	<p>1) CAR-T-Zelltherapie-Eignung von 2L und 3L+ DLBCL-Patienten, die nicht für eine autologe Stammzelltherapie (ASCT) geeignet sind</p> <p>Der Gegenstand dieser Nutzenbewertung sollte das vollumfängliche, neu zugelassene Anwendungsgebiet (AWG) von Glofitamab sein (§ 35a (1) Satz 1). Ausgehend von diesem sollte die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) erfolgen. Im Falle von Glofitamab umfasst das AWG Patienten mit DLBCL (NOS) ab der zweiten Therapielinie, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind (4). Der Ausschluss von Patienten, die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommen, entspricht nicht dem AWG. Vielmehr ist das AWG von Glofitamab identisch mit dem von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola+BR), für das bereits ein Beschluss und eine Festlegung der ZVT durch den G-BA vorliegt (5).</p> <p><u>Aufteilung der STARGLO Patientenpopulation in 2L und 3L+</u></p> <p>Die Einführung der Therapie mit CAR-T-Zellen hat die Struktur des AWGs grundlegend geändert. Auch aufgrund der unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ist eine Trennung nach</p>	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt.</p> <p>Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit von der Anzahl der bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie</u></p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist</u></p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapielinien (2L vs 3L+) angebracht, wie es der G-BA auch im Beschluss zu Polatuzumab Vedotin beschrieben hat (5). Auch die Leitlinien empfehlen unterschiedliche Therapieoptionen für Patienten in der Zweitlinientherapie versus Patienten in Dritt- oder Folgetherapielinien (1, 2).</p> <p>In der Studie STARGLO sind nach mindestens zwei vorhergehenden Therapielinien (3L+) auch ASCT-geeignete Patienten eingeschlossen worden (6). Der Ausschluss von ASCT-geeigneten Patienten galt lediglich für Patienten nach nur einer vorhergehenden Therapielinie. Ab der dritten Therapielinie verliert die Frage nach ASCT-Eignung in der klinischen Routine an Relevanz. Folglich kann für 3L+ Patienten auch nicht die vom G-BA durchgeführte Übertragbarkeit von Nicht-Eignung für ASCT auf Nicht-Eignung für CAR-T-Zellen getroffen werden. Dies wird auch durch die Leitlinien bestätigt. In den S3-Leitlinien werden für das Kollektiv nach zwei oder mehr Vortherapien CAR-T-Zelltherapien sowie die Kombinationstherapien Pola+BR, Tafasitamab+Lenalidomid (Tafa-Len) und R-GemOx als Therapieoptionen genannt (1). Die aktuellen Onkopedia-Leitlinien aus dem Jahr 2024 empfehlen in diesem Patientenkollektiv zudem neben den CAR-T-Zellen die bispezifischen Antikörper als Monotherapien (Glofitamab und Epcoritamab), die</p>	<p><u>(DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Die autologe Stammzelltransplantation kommt laut vorliegendem Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Die allogene Stammzelltransplantation kommt laut Anwendungsgebiet in Betracht und wird laut S3-Leitlinie für Patientinnen und Patienten ab dem 2. Rezidiv empfohlen. Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften haben in ihren Stellungnahmen zum vorliegenden Verfahren darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Zudem setzt die S3-Leitlinie für die Behandlung mit CAR-T-Zellen ab dem 2. Rezidiv nicht mehr die Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten voraus. Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombinationstherapien Pola+BR und Tafa-Len, Loncastuximab oder Immunchemotherapien (2).</p> <p><u>Unterscheidung zwischen ASCT-Eignung und CAR-T-Zelltherapie Eignung</u></p> <p>Aus der IQWiG-Bewertung des Nutzendossiers von Glofitamab geht hervor, dass der G-BA, basierend auf der Studienpopulation von STARGLO (GO41944) sowie der eingesetzten Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin (GemOx), davon ausgeht, dass eine Hochdosistherapie (HDT) mit anschließender autologer oder allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) sowie eine CAR-T-Zelltherapie für Patienten im AWG nicht in Frage kommen. Jedoch sind weder die Studienpopulation der STARGLO noch die spezifische Kombinationstherapie mit GemOx geeignet, diesen Schluss zu ziehen.</p> <p>Es ist hervorzuheben, dass die Eignung eines Patienten für eine HDT mit ASCT oder alloSZT nicht gleichzusetzen ist mit der Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie. Letztere stellt prinzipiell für ein breiteres Patientenkollektiv eine mögliche Behandlungsoption dar. Die Eignungskriterien der beiden Behandlungsoptionen sind</p>	<p>Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</u></p> <p><u>b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</u></p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedlich, was zu zwei nicht kongruenten, aber überlappenden Patientenkollektiven führt. In der Literatur (7) wurden Eignungskriterien einer Patientenpopulation beschrieben, welche für CAR-T-Zelltherapien geeignet ist, jedoch nicht für eine ASCT in Frage kommt. So stellt insbesondere das Alter ein entscheidendes Kriterium dar. Ab einem Alter von circa 65 Jahren gelten Patienten generell als nicht geeignet für eine ASCT. Demgegenüber werden CAR-T-Zelltherapien jedoch auch bei älteren Patienten regulär angewendet, etwa gemäß Real-World-Daten aus den USA für Axicabtagen-Ciloleucel. In einer Auswertung zeigt sich hier, dass mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelte Patienten im Median 62,1 Jahre alt waren, mit einer Spanne von 19,6 Jahren bis 90,8 Jahren (8). Marktdaten für Lisocabtagen Maraleucel weisen nach, dass das mediane Alter der behandelten Patienten bei 62 Jahren mit einer Altersspanne von 30 bis 83 Jahren liegt (9). Auch Daten aus Deutschland beweisen, dass eine Therapie mit CAR-T-Zellen auch für ältere Patienten, für die eine ASCT keine Option mehr ist, verträglich und wirksam ist (10).</p> <p>Zudem führen aktuelle Leitlinien, wie auch klinische Studien, eine Unterteilung in folgende Patientengruppen durch: ASCT- und CAR-T-Zelltherapie-geeignete Patienten, ASCT-ungeeignete und CAR-T-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geeignete Patienten sowie eine Patientengruppe, die für keine der beiden Therapien geeignet ist (2). Die laufenden Studien ALYCANTE, PILOT und DALY2 definieren ein Patientenkollektiv, das für eine Hochdosistherapie gefolgt von einer Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, und untersuchen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von CAR-T-Zelltherapien in diesem Kollektiv (11–13).</p> <p>DALY2 untersucht zudem in diesem Kollektiv ein CAR-T-Zellpräparat im Vergleich zu unter anderem R-GemOx, was verdeutlicht, dass das spezifische Patientensegment - ASCT-ungeeignet, CAR-T-Zelltherapie geeignet - existiert, für welches auch R-GemOx eine Therapiealternative darstellt und GemOx als Kombinationstherapie von T-Zellvermittelten Therapeutika (bispezifische CD20xCD3 Antikörper und CAR-T-Zellen) sinnvoll sein kann (13).</p> <p>Der G-BA beleuchtet ebenfalls diese Therapiesituation und kommt zu dem Schluss, dass CAR-T-Zelltherapien eine Therapiemöglichkeit für ein größeres Patientenkollektiv darstellen als eine Hochdosistherapie gefolgt von einer ASCT (14). Auch die medizinischen Fachgesellschaften bestätigen den Nutzen von CAR-T-Zelltherapien bei Patienten, die für eine ASCT ungeeignet sind (3).</p> <p><u>CAR-T-Zelltherapie geeignete Patienten in STARGLO</u></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten, die in die STARGLO-Studie eingeschlossen wurden, können basierend auf den allgemeinen und krankheitsspezifischen Charakteristika, wie oben beschrieben, für eine Therapie mit CAR-T-Zellen in Frage kommen.</p> <p>Ein Abgleich der Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien PILOT und ALYCANTE mit den Ein- und Ausschlusskriterien der STARGLO zeigt zudem deutliche Überschneidungen. Ebenfalls wird dadurch erkennbar, dass Patienten der STARGLO grundsätzlich für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommen (6, 11, 12). Hier sind neben dem medianen Alter auch funktionale Kriterien wie der ECOG-Status sowie Komorbiditäten zu berücksichtigen. Dies gilt vor allem hinsichtlich der klinischen Parameter zur kardialen, pulmonalen und renalen Funktionalität sowie dem Zustand des blutbildenden Systems. Die in PILOT und ALYCANTE definierten Grenzwerte hierfür sind überwiegend durch die Kriterien in STARGLO abgedeckt.</p> <p>Die Patientenkohorte der STARGLO, welche nur eine Vortherapie erhalten hatte (2L), weist ein medianes Alter von 71 Jahren (Glofit-GemOx-Arm) bzw. 70 Jahren (R-GemOx-Arm) auf, wobei 63 % der Patienten 65 Jahre alt oder älter waren (15). Vergleichsweise beträgt das mediane Alter in PILOT 74 Jahre (81,8 % 65 Jahre oder älter) (16). In ALYCANTE waren 88,7 % der Patienten über 65 Jahre (17).</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich des funktionellen Status hatten 90 % der Patienten in STARGLO einen ECOG-Status von 0 oder 1, vergleichbar mit den Angaben aus PILOT (74 % ECOG 0-1) und ALYCANTE (89 % ECOG 0-1). Zudem hatten in STARGLO 73 % bzw. 63 % der Patienten (Glofit-GemOx vs. R-GemOx-Arm) in der zweiten Therapielinie einen Krankheitsrückfall innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss der Primärtherapie, was die Indikation für CAR-T-Zelltherapien erfüllt (siehe Modul 4).</p> <p>Auch im Patientenkollektiv der STARGLO nach zwei oder mehr Vortherapien (3L+) stehen die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die erhobenen Patientencharakteristika nicht im Kontrast zu einem Patientenkollektiv, welches eine Eignung für eine Therapie mit CAR-T-Zellen beschreibt. Ein Ansatzpunkt können hier, neben den oben genannten Bedingungen für 2L-Patienten, Studien sein, welche CAR-T-Zelltherapien ab der 3. Therapielinie untersucht haben (JULIET, ZUMA1, TRANSCEND-NHL1) (18–20). Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten liegt bei allen Studien bei ca 60 Jahren (ZUMA1: 58 Jahre, JULIET: 58 Jahre, TRANSCEND-NHL1: 62 Jahre; STARGLO Glofit-GemOx Arm: 62 Jahre R-Gemox Arm: 58 Jahre) (21–24). Einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 wiesen 100 % aller Patienten in ZUMA1 und JULIET auf sowie 97,2 % in TRANSCEND-</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>NHL1 und 91,2 % bzw. 97 % in STARGLO (Glofit-GemOx Arm bzw. R-GemOx Arm). Auch das Erkrankungsstadium nach Ann-Arbor war in allen durchgeführten Studien vergleichbar. Ein Stadium III oder IV wiesen 85,1 % der Patienten aus ZUMA1, 78,5 % der Patienten aus JULIET, 69,4 % der Patienten aus JULIET und 70,6 % bzw. 73,6 % (Glofit-GemOx Arm bzw. R-GemOx Arm) der Patienten aus STARGLO auf. Dies zeigt, bezüglich der für die Therapiefähigkeit von Patienten entscheidenden Kriterien, ein vergleichbares Patientenkollektiv.</p> <p>Zudem zeigen die Daten der STARGLO, dass 20 % der eingeschlossenen Patienten als Vortherapie bereits eine CAR-T-Zelltherapie erhielten. Auch in den nachfolgenden Therapielinien wurden bei 7 % der STARGLO Studienpatienten CAR-T-Zellen verabreicht (25). Es existiert also auch in der STARGLO ein Kollektiv, das für eine Therapie mit CAR-T-Zellen in Frage kommt.</p> <p>Aus Sicht von Roche ist es daher nicht sachgerecht auf Basis der Studienpopulation und der eingesetzten Kombinationstherapie der STARGLO zu schlussfolgern, dass Patienten der STARGLO prinzipiell nicht für CAR-T-Zelltherapien in Frage kämen. Die dargelegten Argumente zeigen vielmehr, dass in STARGLO auch CAR-T-Zelltherapie-geeignete Patienten eingeschlossen worden sind.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten führen dazu, dass das AWG von Glofitamab vier Teilpopulationen umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>CAR-T-ja-ASCT-nein in 2L DLBCL</u>: Erwachsene mit R/R DLBCL NOS nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet und für eine ASCT nicht geeignet sind. • <u>CAR-T-nein-ASCT-nein in 2L DLBCL</u>: Erwachsene mit R/R DLBCL NOS nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine ASCT nicht geeignet sind. • <u>CAR-T-ja-ASCT-nein in 3L+ DLBCL</u>: Erwachsene mit R/R DLBCL NOS nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet und für eine ASCT nicht geeignet sind. • <u>CAR-T-nein-ASCT-nein in 3L+ DLBCL</u>: Erwachsene mit R/R DLBCL NOS nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine ASCT nicht geeignet sind. 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.5 ff. I.8 f.	<p>2) Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) a) ZVT für die Teilpopulation CAR-T-ja-ASCT-nein in 2L DLBCL</p> <p>Das neu zugelassene und gegenständliche AWG von Glofitabab+GemOx umfasst auch Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie in 2L DLBCL geeignet sind (siehe 1.).</p> <p>Die ZVT soll eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein und soll folgende Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei Arzneimittel-Vergleichstherapien <u>Zulassung für das AWG</u>, 2. Bei Nicht-Arzneimittel-Vergleichstherapien <u>Erbringbarkeit in der GKV</u>, 3. Bevorzugt Vergleichstherapien mit <u>Zusatznutzen</u> und 4. Bevorzugt Vergleichstherapien, die zum <u>Therapierstandard</u> gehören. <p>Die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen-Maraleucel erfüllen alle oben genannten Kriterien und sollten deshalb beide als ZVT benannt werden (1, 2, 26, 27).</p>	<p>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 7 Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>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.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastische behandelt werden, weshalb eine Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b) ZVT für die Teilpopulation CAR-T-ja-SZT-nein in 3L+ DLBCL</p> <p>Das neu zugelassene und gegenständliche AWG von Glofitabab+GemOx umfasst auch Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie in 3L+ DLBCL geeignet sind (siehe 1.).</p> <p>Die ZVT soll eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein und bestimmte Kriterien erfüllen (siehe 2.a.).</p> <p>Die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen-Maraleucel und Tisagenlecleucel sind für diese Teilpopulation zugelassen und stellen den Therapiestandard für diese Patienten dar (1, 2).</p> <p>Von den drei genannten CAR-T-Zelltherapien wurde nur für Tisagenlecleucel ein Zusatznutzen festgestellt. Da der vorliegenden Evidenz in der Gesamtschau jedoch nicht zu entnehmen ist, dass eine CAR-T-Zelltherapie den anderen regelhaft vorzuziehen wäre, sollten Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen-Maraleucel und Tisagenlecleucel als ZVT beantragt werden (5, 28).</p> <p>c) ZVT für die Teilpopulation CAR-T-nein-SZT-nein in 3L+ DLBCL</p>	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt.</p> <p>Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit von der Anzahl der bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen.</p> <p><u>a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie</u></p> <p>Die S3-Leitlinie zum DLBCL differenziert in ihren Empfehlungen für die Zweitlinientherapie in hochdosisfähige und nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und spricht jeweils</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA benennt für die Teilpopulation CAR-T-nein-SZT-nein als ZVT Polatuzumab-Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) und Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len). Dies bedeutet aber, dass die ZVT nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse in diesem Anwendungsgebiet entspricht.</p> <p>Die ZVT soll eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein und bestimmte Kriterien erfüllen (siehe 2.a.)</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wird bis zur Aktualisierung der S3-Leitlinie (aktueller Stand 2022) momentan bestmöglich von der Onkopedia-Leitlinie abgebildet (aktueller Stand 2024) (1, 2).</p> <p>Neben den genannten ZVTen gehören inzwischen auch Epcoritamab, Glofitamab-Monotherapie und Loncastuximab-Tesirin zu den etablierten Therapien im Anwendungsgebiet (2) und sind für diese Teilpopulation zugelassen.</p> <p>Von den fünf genannten Behandlungsoptionen wurde für Glofitamab-Monotherapie und Tafa-Len ein Zusatznutzen festgestellt (29, 30) . Da der vorliegenden Evidenz in der</p>	<p>differenzierte Therapieempfehlungen aus. Aus den konkreten Empfehlungen der S3-Leitlinie für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten in der zweiten Behandlungslinie geht hervor, dass es sich dabei im Besonderen um Patientinnen und Patienten handelt, die für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Eine Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation wird hingegen für das erste Rezidiv nicht empfohlen. Folglich wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass es sich bei den Erwachsenen, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen, um nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten im Hinblick auf die Behandlung des ersten Rezidivs handelt.</p> <p>Für diese Patientinnen und Patienten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapieprotokoll wie beispielsweise die Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) oder die Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab. Die Kombination R-GemOx ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten,</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtschau jedoch nicht zu entnehmen ist, dass eine Behandlungsoption den anderen regelhaft vorzuziehen wäre, sollten Epcoritamab, Glofitamab-Monotherapie, Loncastuximab-Tesirin, Pola-BR und Tafa-Len als ZVT benannt werden.</p> <p>Da insbesondere bei Patienten ab der dritten Behandlungslinie die Therapieentscheidung individuell unter Berücksichtigung der Erkrankungsbiologie, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes zu treffen ist, sollte die Therapie individualisiert erfolgen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p> <p>2a) ZVT für die Teilpopulation CAR-T-ja-ASCT-nein in 2L DLBCL</p> <p>Der G-BA benennt für die Teilpopulation CAR-T-ja-ASCT-nein in 2L DLBCL folgende ZVT:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Axicabtagen-Ciloleucel oder 2. Lisocabtagen-Maraleucel <p>2b) ZVT für die Teilpopulation CAR-T-ja-ASCT-nein in 3L+ DLBCL</p>	<p>dass die zulassungsüberschreitende Anwendung R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Für den CD19-spezifischen Antikörper Tafasitamab, der in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommen, zugelassen ist, wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 3. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).</p> <p>Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin ein Anhaltspunkt für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA benennt für die Teilpopulation CAR-T-ja-ASCT-nein in 3L+ DLBCL folgende ZVT:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Axicabtagen-Ciloleucel <i>oder</i> 2. Lisocabtagen-Maraleucel <i>oder</i> 3. Tisagenlecleucel <p>2c) ZVT für die Teilpopulation CAR-T-nein-SZT-nein in 3L+ DLBCL</p> <p>Der G-BA benennt für die Teilpopulation CAR-T-nein-SZT-nein in 3L+ DLBCL folgende ZVT:</p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl von</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Epcoritamab <i>oder</i> 2. Glofitamab-Monotherapie <i>oder</i> 3. Loncastuximab-Tesirin <i>oder</i> 4. Polatuzumab-Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) <i>oder</i> 	<p>Quantifizierung nicht zuließ. Im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung aufgrund Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze wurde für Polatuzumab Vedotin mit Beschluss vom 20. Juni 2024 kein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>In den zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemotherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen ciloleucel konnte für die Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len).</p>	<p>refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse vom 16. November 2023 und 21. Dezember 2023). Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung kommen Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die vorliegende Patientenpopulation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA daher Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Die autologe Stammzelltransplantation kommt laut vorliegendem Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Die allogene Stammzelltransplantation kommt laut Anwendungsgebiet in Betracht und wird laut S3-Leitlinie für Patientinnen und Patienten ab dem 2. Rezidiv empfohlen.</p> <p>Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften haben in ihren Stellungnahmen zum vorliegenden Verfahren darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Zudem setzt die S3-Leitlinie für die Behandlung mit CAR-T-Zellen ab dem 2. Rezidiv nicht mehr die Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten voraus.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-</u></p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Diesbezüglich sind Axicabtagen ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Zudem ist in dieser Behandlungssituation Tisagenlecleucel zugelassen. Für Tisagenlecleucel konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Februar 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie). In der Nutzenbewertung zu Axicabtagen ciloleucel konnte mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten. Für Lisocabtagen maraleucel konnte mit Beschluss vom 6. April 2023 ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Darüber hinaus soll Patientinnen und Patienten in kurativer Intention ab dem 2. Rezidiv gemäß S3-Leitlinie nach erfolgter CAR-T-Zelltherapie oder bei nicht durchführbarer CAR-T-Zelltherapie die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden. Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktionstherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab (R) empfohlen. Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen,</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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. Aus den Stellungnahmen klinischer Sachverständigen in den Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidierten / refraktären DLBCL in der zweiten Therapielinie bzw. rezidierten / refraktären DLBCL und des rezidierten / refraktären primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) in der dritten Therapielinie geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer Platin-haltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet. Zusammenfassend soll demnach, sofern eine CAR-T-Zelltherapie bereits erfolgt ist oder aus medizinischen Gründen nicht infrage kommt, eine Salvage-Chemoimmuntherapie aus R-GDP, R-ICE oder R-DHAP unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation erfolgen. In diesen Fällen ist für diese relevante Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, für diese Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz dieser Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren, unter 1. aufgeführten zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und 2 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020 3 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology) in der schriftlichen Stellungnahme der</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie ab zweitem Rezidiv sowie die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel bestimmt.</p> <p>Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Art und Anzahl der Vortherapien und die Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen.</p> <p><u>b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</u></p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie stellen für Patientinnen und Patienten, die weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, laut der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie zielgerichtete Substanzen Therapieoptionen dar.</p> <p>Tafasitamab ist, wie zuvor dargelegt, 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 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR), wie zuvor dargelegt, zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. Juni 2024 wurde für Polatuzumab Vedotin festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>belegt ist. Die Wirkstoffe Loncastuximab tesirin und Epcoritamab stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch für Epcoritamab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus mit Beschluss vom 17. April 2025 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese beiden Therapieoptionen in der S3-Leitlinie nicht empfohlen. Loncastuximab tesirin und Epcoritamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Beim Wirkstoff Odronextamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Odronextamab wurde am 22. August 2024 zugelassen und ist zudem erst seit kurzem in Deutschland verfügbar (1. August 2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Odronextamab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
		Vor diesem Hintergrund werden Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.
S. II.6 ff.	<p>3) Das Epidemiologische Modell</p> <p>Das IQWiG weist in seinen Angaben zur Anzahl der Patienten darauf hin, dass die Schätzung der GKV-Zielpopulation in der vorliegenden Nutzenbewertung mit erheblichen Unsicherheiten behaftet ist und insgesamt aufgrund eines teilweisen Einschlusses von Patienten, die für eine SZT oder CAR-T-Zelltherapie infrage kommen, überschätzt sein könnte.</p> <p>Im epidemiologischen Modell zu Glofitamab sind Patienten in der Zweitlinientherapie, die für eine Hochdosistherapie (HD) geeignet sind, ausgeschlossen. Die verbleibende Population wird aufgeteilt in Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet (62,9–70 %) bzw. im Umkehrschluss nicht geeignet sind (30–37,1 %). Beide Teilpopulationen bilden zusammen die Zielpopulation in der Zweitlinientherapie. Das IQWiG berücksichtigt in seiner eigenen</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Diese ergeben sich insbesondere daraus, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> ♣ die Anzahlen aus dem Dossier abweichend von der vorliegenden Indikation keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die ein DLBCL aufweisen, das nicht anderweitig spezifiziert (NOS) ist, beinhalten.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schätzung für diese Therapielinie hingegen ausschließlich diejenigen Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind.</p> <p>Zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation in den Dritt- und Folgetherapien zieht das IQWiG eine Teilpopulation aus dem Addendum zur Nutzenbewertung zu Epcoritamab heran (31). Wie in unserer Stellungnahme zum laufenden Verfahren zur Glofitamab-Monotherapie (Vorgangsnummer 2025-05-15-D-1207) ausgeführt, eignet sich die Übertragung einer paritätischen Aufteilung auf das vorliegende epidemiologische Modell nicht, da die Modellstrukturen von Epcoritamab und Glofitamab nicht vergleichbar sind. Das IQWiG selbst hat die Aufteilung der Schätzung für Dritt- und Folgetherapien im Rahmen von Epcoritamab als unsicher bewertet und ausschließlich für das dortige Modell als folgerichtig bezeichnet, da die Berechnung direkt auf den Modellschritten beruhte.</p> <p>Im epidemiologischen Modell zu Glofitamab wurde hingegen aus Gründen der Konsistenz mit den epidemiologischen Modellen früherer Nutzenbewertungsverfahren zu Glofitamab und Polatuzumab Vedotin auf eine Erweiterung des Therapiealgorithmus – wie sie bei Epcoritamab vorgenommen wurde – verzichtet. Die Verteilung der Patienten auf Teilpopulationen erfolgt daher auf der Annahme, dass 50 % für eine SZT und 63,7–70 % für eine CAR-T-</p>	<ul style="list-style-type: none"> ♣ der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung ausschließlich Patientinnen und Patienten in der Zweit- und Drittlinientherapie berücksichtigt, obwohl vom Anwendungsgebiet grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten in späteren Therapielinien umfasst sind. ♣ einheitliche Kriterien für das Infragekommen einer Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation bzw. einer CAR-T-Zelltherapie fehlen. ♣ das Infragekommen einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) bei Patientinnen und Patienten, für die eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) nicht infrage kommen, in der Herleitung der Patientenzahlen nicht explizit abgebildet wird. Es ist davon auszugehen, dass dieser Aspekt keinen großen Einfluss auf die Anzahlen hat, da es sich bei dieser Gruppe allenfalls um Patientinnen und Patienten handeln dürfte, bei denen selbst eine ausreichende Sammlung von Stammzellen (zur Vorbereitung der autoSZT) nicht möglich war. <p>In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die Angaben zu den Patientengruppen in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zelltherapie geeignet sind. Diese Annahmen orientieren sich am G-BA-Beschluss zu Loncastuximab tesirin. In den dazugehörigen Tragenden Gründen hat der G-BA zudem darauf hingewiesen, dass der angenommene Anteil von 63 % geeigneter Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie möglicherweise unterschätzt sein könnte (32).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Anzahl der GKV-Patienten wird auf Basis des epidemiologischen Modells zu Glofitamab in Modul 3 bestimmt. Die Verteilung der Populationen erfolgt auf Grundlage der Annahme, dass jeweils 50 % der Patienten für eine SZT geeignet bzw. nicht geeignet sind und 62,9–70 % für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet bzw. 30–37,1 % nicht geeignet sind.</p> <p>Hierdurch ergeben sich die folgenden Teilpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>CAR-T-ja-ASCT-nein in 2L DLBCL</u>: 801–990• <u>CAR-T-nein-ASCT-nein in 2L DLBCL</u>: 382–525• <u>CAR-T-ja-ASCT-nein in 3L+ DLBCL</u>: 603–1244• <u>CAR-T-nein-ASCT-nein in 3L+ DLBCL</u>: 362–888	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses grozelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand Januar 2024; 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation: Axicabtagen-Ciloleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär); 2023.
4. Roche Pharma AG. Fachinformation Columvi®: Stand: Juli 2025; 2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Polatuzumab Vedotin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: rezidivierendes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom): 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); 2024.
6. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL - A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF GLOFITAMAB IN COMBINATION WITH GEMCITABINE PLUS OXALIPLATIN VERSUS RITUXIMAB IN COMBINATION WITH GEMCITABINE AND OXALIPLATIN IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: PROTOCOL NUMBER: GO41944; VERSION NUMBER: 7 2023; 2023.
7. Vic S, Lemoine J, Armand P, Lemonnier F, Houot R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population; 2022.
8. Jacobson CA, Locke FL, Ma L, Asubonteng J, Hu Z-H, Siddiqi T et al. Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States; 2022.
9. Ahmed S, Kallam A, Frigault M, Hunter BD, Patel SS, Bernasconi D et al. Real-World (RW) Outcomes of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Patients (pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) and Secondary Central Nervous System (sCNS) Involvement from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Registry; 2024.
10. Dreger P, Holtick U, Subklewe M, Tresckow B von, Ayuk F, Wagner E et al. Impact of age on outcome of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma: the GLA/DRST experience; 2023.
11. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros F-X, Morschhauser F, Oberic L et al. Supplement - Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial; 2023.
12. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC et al. Supplement - 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; 2022.

13. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of MB-CART2019.1 vs. SoC in Lymphoma Patients (DALY 2-EU): ClinicalTrials.gov ID NCT04844866; 2025.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe - Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär): Zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); 2023.
15. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, Huang H-Q, Fox CP, Zhang H 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(10466):1940–54, 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01774-4.
16. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC 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; 2022.
17. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros F-X, Morschhauser F, Oberic L et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial; 2023.
18. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study; 2020.
19. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial; 2019.
20. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; 2019.
21. Roche Pharma AG. Modul4A Glofitamab-GemOx; 2025.
22. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Modul4A Lisocabtagen-Maraleucel; 2022.
23. Novartis Pharma GmbH. Modul4B Tisagenlecleucel; 2023.
24. Gilead Science GmbH. Modul4A Axicabtagen-Ciloleucel; 2023.
25. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR Study GO41944: A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Glofitamab In Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin Versus Rituximab In Combination

With Gemcitabine And Oxaliplatin In Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma.: Report No. 1122942, July 2024; 2024.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär): Des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); 2023.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär): 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); 2024.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL)): 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) 2024; 2024.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Glofitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien): Des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); 2024.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid): Des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); 2022.

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]); Addendum zum Projekt A24-108 2025; 2025.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien): Zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); 2023.

5.2 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	26.08.2025
Stellungnahme zu	Glofitamab/Columvi® Vorgangsnummer: 2025-05-15-D-1206
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Gilead Sciences GmbH hat keine inhaltlichen Anmerkung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Glofitamab/Columvi® (Neues Anwendungsgebiet: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, rezidiert oder refraktär, Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin, autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet).</p> <p>Da der Wirkstoff Axicabtagen ciloleucel/Yescarta® der Gilead Sciences GmbH im Indikationsgebiet diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, rezidiert oder refraktär, zugelassen ist, und die Roche Pharma AG Axicabtagen ciloleucel im vorliegenden Verfahren zumindest für Teilpopulationen als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt, würden Vertreter von Gilead Sciences GmbH gerne an der mündlichen Anhörung als Zuhörer teilnehmen [1, 2].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. *Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® 0,4 – 2 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand der Information: Juli 2025.*
2. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glofitamab (Neues Anwendungsgebiet: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, rezidiert oder refraktär, Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin, autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet). Vorgangsnummer: 2025-05-15-D-1206. Eingereichte Unterlagen des Pharmazeutischen Unternehmers Roche Pharma AG: Modul 3a. Stand: 07.05.2025.*

5.3 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	04.09.2025
Stellungnahme zu	Glofitamab / COLUMVI®
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Hinweis: In dieser Stellungnahme wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.</i></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2025 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung nach §35a SGB V für COLUMVI® (Glofitamab) in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin veröffentlicht (IQWiG-Berichte Nr. 2068) (1).</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, <i>not otherwise specified</i>), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind (2).</p> <p>Der G-BA hat für die Fragestellung dieser Nutzenbewertung im Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt (3). Die zVT wird vom G-BA folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid - oder• Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) unterscheidet abweichend vom G-BA in seinem Dossier vier Fragestellungen nach Anzahl der vorherigen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapielinien (1 / ≥ 2) und Eignung für eine chimäre Antigen-Rezeptor(CAR)-T-Zelltherapie (ja / nein) und bezieht sich bei der Festlegung der zVT auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA (4). Der pU definiert die zVT folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Für Teilpopulation 1 (Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt):<ul style="list-style-type: none">○ Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel• Für Teilpopulation 2 (Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommt):<ul style="list-style-type: none">○ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab• Für Teilpopulation 3 (Patienten nach mindestens 2 Therapielinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt):<ul style="list-style-type: none">○ Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel oder Tisagenlecleucel• Für Teilpopulation 4 (Patienten nach mindestens 2 Therapielinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommt):<ul style="list-style-type: none">○ Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Epcoritamab oder Glofitamab oder Loncastuximab tesirin oder Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab oder Tafasitamab + Lenalidomid	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt beansprucht der pU in seinem Dossier keinen Zusatznutzen. Dies wird damit begründet, dass die in der vorgelegten direkt vergleichenden Studie STARGLO verwendete Vergleichstherapie (R-GemOx [Rituximab, Gemcitabin plus Oxaliplatin]) formal nicht den zVT-Anforderungen des G-BA entspreche. Obwohl der pU einen „faktischen Zusatznutzen“ beschreibt, wird ein solcher formal nicht abgeleitet (4).</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt in der Nutzenbewertung die vom pU vorgelegten Daten aufgrund der abweichenden Vergleichstherapie in der Studie STARGLO gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT nicht. Mangels geeigneter Daten ergibt sich dem IQWiG zufolge kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin in der vorliegenden Indikation (1).</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) möchte im Folgenden Stellung zur vorliegenden IQWiG-Nutzenbewertung nehmen und bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ablauf der Festlegung der zVT durch den G-BA 2. zVT-Auswahl durch den G-BA <p>-</p>	
<p>Änderung der zVT kurz vor Einreichung des Dossiers durch den pU</p> <p>Wie bereits im vorherigen Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel (Vorgangsnummer 2023-06-01-D-951, Beschlussfassung am 16.11.2023) hat der G-BA auch in diesem Verfahren die zVT derartig kurzfristig angepasst, dass für den pU keine Möglichkeit bestand auf die Änderungen im Dossier einzugehen (4,5).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da es sich beim vorliegenden Anwendungsgebiet um ein sehr innovatives und dynamisches Therapiegebiet mit einigen Neuzulassungen handelt, ist es nachvollziehbar, dass die zVT entsprechend aktualisiert werden muss. Aus Sicht von AbbVie wäre es jedoch generell wünschenswert, wenn dies in einer vorausschauenden, transparenten sowie nachvollziehbaren Weise erfolgen würde, die es dem pU erlaubt, auf die Änderungen einzugehen. Eine zVT-Anpassung wie im vorliegenden Fall unmittelbar vor Fristende der Einreichung des Dossiers durch den pU sollte nur in Ausnahmefällen und klar begründet erfolgen.</p> <p>Die Planung klinischer Studien sowie die Erstellung eines Nutzendossiers erfordert viele Ressourcen und nimmt viel Zeit in Anspruch. Die kurzfristige Änderung der zVT kurz vor oder gar nach Einreichung des Dossiers macht es unmöglich, die passenden klinischen Daten zu generieren sowie ein Dossier vorzubereiten, welches die aktuelle Fragestellung bzw. zVT mit der besten Evidenz zum Nutzen des Medikaments für die Patienten adressiert. Das späte Anpassen der zVT kann somit dazu führen, dass die Nutzenbewertung nicht basierend auf der besten Evidenz erfolgt. Dies kann aus Sicht aller Beteiligten nicht im Sinne einer effizienten Nutzenbewertung sein.</p> <p>Zudem stellt die späte Anpassung der zVT die Relevanz von Beratungsgesprächen infrage, die dabei helfen sollten, die Evidenzbasis sowie das Dossier optimal auf die Fragestellung und zVT auszurichten.</p>	
<p>Die festgelegte zVT spiegelt die Versorgungssituation sowie Leitlinienempfehlungen nur unzureichend wider und ist nicht konsistent</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit zuvor festgelegten Vergleichstherapien im gleichen Indikationsgebiet</p> <p>Aus Sicht von AbbVie spiegelt die aktuelle zVT die Versorgungssituation der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nur unzureichend wider. Dabei möchte AbbVie insbesondere das Fehlen von CAR-T-Zelltherapien hervorheben.</p> <p>Beide für die deutsche Versorgung relevanten Leitlinien empfehlen bereits für Patienten in der Zweitlinie DLBCL nach frühem Rezidiv oder Refraktärität den Einsatz von CAR-T-Zellen (6,7). Für Patienten mit Spätrezidiv wird später in der Drittlinie der Einsatz von CAR-T-Zellen empfohlen (6,7). Obschon die CAR-T-Zelltherapien für das vorliegende Anwendungsgebiet (Tisagenlecleucel ab der Drittlinie) zugelassen sind (8–10), vom G-BA jeweils ein Zusatznutzen bescheinigt bekommen haben (11–13), in der klinischen Versorgung regelhaft Anwendung finden (14) und in den relevanten Leitlinien empfohlen werden (6,7), hat der G-BA diese Therapien von der zVT für die vorliegende Bewertung ausgeschlossen.</p> <p>Im Vergleich zur Festlegung der zVT in diesem Anwendungsgebiet zeigt sich eine gewisse Verfahrensinkonsistenz gegenüber dem jüngst abgeschlossenen Verfahren zu dem Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1012, Beschlussfassung am 20.06.2024) oder dem parallellaufenden Verfahren zu Glofitamab als Monotherapie ab der Drittlinie DLBCL (Verfahrensnummer 2025-05-15-D-1207). In beiden diesen Verfahren werden die CAR-T-Zelltherapien ab der Drittlinie als zVT berücksichtigt (15,16).</p>	<p>Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und 7 Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>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.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastische behandelt werden, weshalb eine Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt.</p> <p>Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit von der Anzahl der bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Vergleich zum Polatuzumab-Verfahren fällt auf, dass das Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren nahezu deckungsgleich mit dem im Polatuzumab-Vedotin-Verfahren ist. Der einzige relevante Unterschied in den Anwendungsgebieten gemäß Fachinformation besteht in der Einschränkung des Anwendungsgebiets gemäß Nichteignung für eine Stammzelltransplantation: Während bei Polatuzumab Vedotin die Einschränkung sowohl die autologe als auch die allogene Stammzelltransplantation umfasst, erwähnt die Fachinformation zu Glofitamab lediglich die autologe Stammzelltransplantation (2,17). Formal betrachtet käme demnach weiterhin eine allogene Stammzelltransplantation als zVT-Option für das vorliegende Verfahren infrage. Insbesondere weil seit der Beschlussfassung zu Polatuzumab Vedotin im Juni 2024 keine relevanten Änderungen hinsichtlich der Evidenzlage und der Leitlinienempfehlungen erfolgten, ist aus Sicht von AbbVie nicht nachvollziehbar, weshalb unterschiedliche Vergleichstherapien als zweckmäßig erachtet werden (2,17).</p> <p>Im Vergleich zum parallellaufenden Verfahren zu Glofitamab als Monotherapie ab der Drittlinie DLBCL (Verfahrensnummer 2025-05-15-D-1207) fällt auf, dass dort die CAR-T-Zelltherapien als Bestandteil der zVT aufgeführt werden (3,16). Dass in dem Verfahren die Behandlung des DLBCL ab der Drittlinie bewertet wird, kann jedoch nicht als Begründung für den Unterschied in der zVT herangezogen werden, da im vorliegenden Verfahren die Therapie ab der Zweitlinie betrachtet wird</p>	<p>sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen.</p> <p><u>a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie</u></p> <p>Die S3-Leitlinie zum DLBCL differenziert in ihren Empfehlungen für die Zweitlinientherapie in hochdosisfähige und nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und spricht jeweils differenzierte Therapieempfehlungen aus. Aus den konkreten Empfehlungen der S3-Leitlinie für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten in der zweiten Behandlungslinie geht hervor, dass es sich dabei im Besonderen um Patientinnen und Patienten handelt, die für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Eine Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation wird hingegen für das erste Rezidiv nicht empfohlen. Folglich wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass es sich bei den Erwachsenen, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen, um nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten im Hinblick auf die Behandlung des ersten Rezidivs handelt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und damit auch Therapien der Drittlinie als relevante Vergleichsoptionen einzubeziehen sind.</p> <p>Es ist daher naheliegend, dass der G-BA den Ausschluss von CAR-T-Zelltherapien von der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der Einschränkung der Indikation auf Patienten, die nicht mehr für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, begründet.</p> <p>Insgesamt legt der Abgleich mit anderen Verfahren nahe, dass nicht nur die allogene und autologe Stammzelltransplantation, sondern vielmehr die Eignung zur Stammzelltransplantation mit jener zur CAR-T-Zelltherapie gleichgesetzt wurde.</p> <p>Diesem Vorgehen kann AbbVie nicht folgen. Es ist Konsens in der klinischen Versorgung von DLBCL-Patienten, dass eine Eignung für eine Stammzelltransplantation nicht mit einer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie gleichzusetzen ist. Es gibt einen relevanten Anteil an Patienten, die zwar keine Stammzelltransplantation mehr tolerieren können, für die jedoch eine CAR-T-Zelltherapie weiterhin eine Aussicht auf Kuration bietet (6,7,18,19).</p> <p>Entsprechend schränken die Fachinformationen der zugelassenen CAR-T-Zelltherapien das Anwendungsgebiet nicht auf Stammzelltransplantations-geeignete Patienten ein (8–10). Auch die deutschen Therapieleitlinien nehmen diese Differenzierung vor (6,7). Wenn Patienten mit Spätrezidiv nach Erstlinientherapie nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in der Zweitlinie infrage kommen, empfehlen die deutschen Therapieleitlinien den Einsatz einer CAR-T-</p>	<p>Für diese Patientinnen und Patienten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapieprotokoll wie beispielsweise die Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) oder die Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab. Die Kombination R-GemOx ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Für den CD19-spezifischen Antikörper Tafasitamab, der in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommen, zugelassen ist, wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 3. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).</p> <p>Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin ein Anhaltspunkt für einen</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zelltherapie in der Drittlinie (6,7). Insofern werden diese Patienten (CAR-T-Zelltherapie geeignet, ASCT-ungeeignet) in den Empfehlungen ausdrücklich abgebildet. Die CAR-T-Zelltherapien sind demnach für die hier relevante Patientengruppe eine wichtige potenziell kurative Option, die in der aktuellen zVT des G-BA nicht berücksichtigt wird.</p> <p>Aus Sicht von AbbVie wäre es sachgerecht und konsistent, wenn die CAR-T-Zelltherapien entsprechend der Leitlinienempfehlungen patientenindividuell als zVT-Optionen Berücksichtigung fänden, um die Versorgungssituation der Patienten in diesem Anwendungsgebiet angemessen in der zVT abzubilden.</p>	<p>nichtquantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung aufgrund Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze wurde für Polatuzumab Vedotin mit Beschluss vom 20. Juni 2024 kein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>In den zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemotherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen ciloleucel konnte für die Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse vom 16. November 2023 und 21. Dezember 2023). Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung kommen Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegende Patientenpopulation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA daher Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Die autologe Stammzelltransplantation kommt laut vorliegendem Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Die allogene Stammzelltransplantation kommt laut Anwendungsgebiet in Betracht und wird laut S3-Leitlinie für Patientinnen und Patienten ab dem 2. Rezidiv empfohlen.</p> <p>Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften haben in ihren Stellungnahmen zum vorliegenden Verfahren darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind. Zudem setzt die S3-Leitlinie für die Behandlung mit CAR-T-Zellen ab dem 2. Rezidiv nicht mehr die Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten voraus.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Diesbezüglich sind Axicabtagen ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Zudem ist in dieser Behandlungssituation Tisagenlecleucel zugelassen. Für Tisagenlecleucel konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Februar 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie). In der Nutzenbewertung zu</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Axicabtagen ciloleucel konnte mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten. Für Lisocabtagen maraleucel konnte mit Beschluss vom 6. April 2023 ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Darüber hinaus soll Patientinnen und Patienten in kurativer Intention ab dem 2. Rezidiv gemäß S3-Leitlinie nach erfolgter CAR-T-Zelltherapie oder bei nicht durchführbarer CAR-T-Zelltherapie die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden. Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktionstherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab (R) empfohlen. Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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. Aus den Stellungnahmen klinischer Sachverständigen in den Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidivierten / refraktären DLBCL in der zweiten Therapielinie bzw. rezidivierten / refraktären DLBCL und des rezidivierten / 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 Platin-haltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist für diese relevante Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, für diese Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz dieser Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren, unter 1. aufgeführten zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und 2 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020 3 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology) in der schriftlichen Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie ab zweitem Rezidiv sowie die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel bestimmt.</p> <p>Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Art und Anzahl der Vortherapien</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und die Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen.</p> <p><u>b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</u></p> <p>Nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie stellen für Patientinnen und Patienten, die weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, laut der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie zielgerichtete Substanzen Therapieoptionen dar.</p> <p>Tafasitamab ist, wie zuvor dargelegt, 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 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR), wie zuvor dargelegt, zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. Juni 2024 wurde für Polatuzumab Vedotin festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist. Die Wirkstoffe Loncastuximab tesirin und Epcoritamab stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch für Epcoritamab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus mit Beschluss vom 17. April 2025 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese beiden Therapieoptionen in der S3-Leitlinie nicht empfohlen. Loncastuximab tesirin und Epcoritamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Beim Wirkstoff Odronextamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Odronextamab wurde am 22. August 2024 zugelassen und ist zudem erst seit kurzem in Deutschland verfügbar (1. August 2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Odronextamab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund werden Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glofitamab (DLBCL, Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 18]. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1220/#nutzenbewertung>
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Columvi (Glofitamab) [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024100/columvi-r>
3. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie: GlofitamabGemOx 2L+ DLBCL [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1220/#zweckmaessige-vergleichstherapie>
4. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Glofitamab (COLUMVI®) in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 18]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8762/2025_05_07_Modul1_Glofitamab_GemOx.pdf
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6681/2023_05_26_Modul1_Liso_Cel.pdf
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom Leitlinie [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 21]. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
7. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0 – Oktober 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL. [Internet]. 2022. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/018-038OL>
8. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 27]. Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022124/kymriah-r-1-2-106-bis-6-108-zellen-infusionsdispersion>
9. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Yescarta® (Axicabtagen-Ciloleucel) [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 27]. Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022184/yescarta-r>
10. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion (Lisocabtagen maraleucel). [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 27]. Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023659/breyanzi-r-1-1-70-10-6-zellen-ml-1-1-70-10-6-zellen-ml-infusionsdispersion>

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch(SGB V) Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär) [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11065/2024-12-19_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-1078_TrG.pdf
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch(SGB V) Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B; nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär) [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9955/2023-11-16_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-951_TrG.pdf
13. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-ZellLymphom, diffus großzelliges (DLBCL))) [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 26]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10242/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977_TrG.pdf
14. DRST Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. Jahresbericht 2024 [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 25]. Available from: https://drst.de/wp-content/uploads/2025/08/DRST_JB_2024_final.pdf
15. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Polatuzumab Vedotin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze: rezidivierendes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 18]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10577/2024-06-20-AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-1012_TrG.pdf
16. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie: Glofitamab (Mono) 3L+ DLBCL [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1221/#zweckmaessige-vergleichstherapie>
17. Roche Registration GmbH. Fachinformation Polivy (Polatuzuman Vedotin) [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022602/polivy-r>
18. Kuhn A, Kirkwood AA, Roddie C, Menne T, Tholouli E, Bloor A, et al. CAR T in patients with large B-cell lymphoma not fit for autologous transplant. Br J Haematol. 2023;202(1):65–73.

19. Vic S, Lemoine J, Armand P, Lemonnier F, Houot R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. *Eur J Cancer*. 2022;175:246–53.

5.4 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2025 eine Nutzenbewertung zu Glofitamab (Columvi) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Glofitamab ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Dies entspricht auch der Einschätzung des Herstellers, der keinen Zusatznutzen beansprucht hat.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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:

5.5 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	05.09.2025
Stellungnahme zu	Glofitamab (Columvi®) Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (Vorgangsnummer 2025-05-15-D-1206)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.08.2025 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Glofitamab (Columvi®) veröffentlicht [1]. In der vorliegenden Nutzenbewertung von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird die folgende Indikation betrachtet: Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (Diffuse Large B-Cell Lymphoma Not Otherwise Specified, DLBCL NOS), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind [2].</p> <p>Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Glofitamab Stellung zu beziehen. Der Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [3], daher ist BMS auch von der Zulassung und Dossierbewertung von Glofitamab betroffen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Scheitern des kurativen Therapieansatzes</p> <p>Gemäß der Zulassung ist Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin indiziert für erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind [2]. CAR-T-Zelltherapie geeignete Patient:innen sind somit gemäß Zulassung nicht von einer Therapie mit Glofitamab ausgeschlossen. Daher kann aus Sicht von BMS davon ausgegangen werden, dass ein kuratives Potenzial vorliegt. Entsprechend befürwortet BMS die Betrachtung des Endpunktes</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Scheitern des kurativen Therapieansatzes“, welche durch das am Behandlungsende orientierte ereignisfreie Überleben (Event Free Survival-End of Treatment, EFS-EOT) abgebildet wird, als patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Das Scheitern einer kurativen Therapie und somit der potenziellen Heilung ist für Patient:innen von höchster Relevanz und kann sowohl mit schweren psychischen als auch physischen Belastungen einhergehen, insbesondere da die Chance auf eine Heilung merklich sinkt und anschließende Folgetherapien sehr belastend sind [4]. Dies wurde auch in der mündlichen Anhörung zu Lisocabtagen maraleucel von klinischen Sachverständigen bestätigt [5].</p> <p>Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stellt aus Sicht von BMS im Anwendungsgebiet einen anerkannten, zentralen und patientenrelevanten Endpunkt dar.</p>	
<p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)</p> <p>BMS weist darauf hin, dass es sich beim PFS in der Indikation DLBCL um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.</p> <p>Das PFS wird im gesamten Feld der Onkologie in klinischen Studien neben dem Ansprechen, der Heilungsrate und der Überlebensrate von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als wesentlicher Endpunkt gefordert und als relevant angesehen [6, 7, 8]. 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,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 [7]. Da das PFS objektiv den direkten Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf misst, handelt sich um einen wichtigen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Krebstherapie.</p> <p>Die Diagnose einer fortschreitenden Erkrankung ist für viele Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen ein psychisch sehr belastendes Ereignis, das direkte Auswirkungen auf den Alltag und die weitere Behandlung hat. Eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004 bestätigte, dass die größte Angst vieler Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen das Fortschreiten der Krankheit ist [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].</p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens einen direkten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und das Überleben hat und aufgrund der direkten Betroffenheit der Patient:innen als patientenrelevant eingestuft werden kann.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glofitamab (DLBCL, Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 03.09.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-64>.
2. Roche Registration GmbH (2025). Fachinformation Columvi®: Stand Juli 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024100>, abgerufen am: 03.09.2025.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025. Fachinformation BREYANZI®: Stand Mai 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023659/breyanzi-r-1-1-70-10-6-zellen-ml-1-1-70-10-6-zellen-ml-infusionsdispersion>, abgerufen am: 03.09.2025.
4. Rovira J, Valera A, Colomo L, Setoain X, Rodríguez S, Martínez-Trillos A et al. (2015): Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. *Ann Hematol*; 94(5):803–12, 2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Lisocabtagen maraleucel (D-951). [Zugriff: 03.09.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-960/2023-10-09_Wortprotokoll_Lisocabtagen-maraleucel%20D-951.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. 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.
8. 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>.
9. 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.
10. 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.
11. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. (2018): Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol*; 29(8):1822-7.

5.6 Stellungnahme der Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie (DAG-HSZT) und der German Lymphoma Alliance (GLA)

Datum	5. September 2025
Stellungnahme zu	Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin / Oxaliplatin
Stellungnahme von	DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DAG-HSZT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie GLA German Lymphoma Alliance

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses ist das zweite Verfahren zu Glofitamab (Columvi®) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL). Glofitamab ist zugelassen zur Kombinationstherapie des rezidierten / refraktären DLBCL NOS bei Pat., die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind. Glofitamab wird in Kombination mit Gemcitabin / Oxaliplatin eingesetzt. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Die Bewertungsvorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis - sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis - sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Tafasitamab / Lenalidomid Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab </td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit	-	<ul style="list-style-type: none"> Tafasitamab / Lenalidomid Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab 	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit																	
-	<ul style="list-style-type: none"> Tafasitamab / Lenalidomid Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab 	nicht belegt	-	nicht belegt	-																	

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die zweckmäßige Vergleichstherapie enthält Elemente des derzeitigen Therapiestandards. Es fehlen allerdings die Optionen der CAR-T-Zelltherapie und bei den fortgeschrittenen Rezidiven die bispezifischen T Cell-Engager Epcoritamab und Odronextamab sowie das Antikörperkonjugat Loncastuximab Tesirin.• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte Phase-III-Studie STARGLO zum Vergleich von Glofitamab / Gemcitabin / Oxaliplatin versus Rituximab / Gemcitabin / Oxaliplatin.• Die Hinzunahme von Glofitamab führte zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Der pharmazeutische Unternehmer bildet zwei Subgruppen auf der Basis der Zahl der Vortherapien. Hier zeigt sich statistisch ein deutlicherer Vorteil für Glofitamab bei Pat. mit ≥ 2 Vortherapien gegenüber einer Vortherapie.• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Glofitamab signifikant gesteigert. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 26,5 – 28,5% im Glofitamab-Arm vs 12,1-12,7% in der Kontrolle.	

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Der IQWiG-Bericht fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. Er wurde ohne fachärztliche Expertise und ohne Patientenbeteiligung erstellt. • Entsprechend der Fachinformation ist eine Vortherapie mit Obinutuzumab erforderlich. <p>Glofitamab ist ein bispezifischer Antikörper mit kurativem Potenzial bei Kombination mit Gemcitabin / Oxaliplatin. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber weiteren, derzeit verfügbaren Therapieoptionen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode [1, 2]. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.</p> <p>In der aktuellen WHO-Klassifikation werden unterschieden [3]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DLBCL (Diffuse Large B Cell Lymphoma) not otherwise specified (NOS) - DLBCL/HGBL (High-Grade B-Cell Lymphoma) mit <i>MYC</i> und <i>BCL2</i> Rearrangement. <p>Dieses Verfahren beschränkt sich entsprechend der Zulassung auf Pat. mit DLBCL NOS.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>3. Stand des Wissens</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Der Therapieanspruch beim DLBCL ist kurativ. An erster Stelle im Rezidiv bzw. bei Refraktärität stehen derzeit die CAR-T-Zellen.</p> <p>Die Kriterien für die Indikation und Durchführbarkeit zur Therapie mit CAR-T-Zellen und die Kriterien für eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation sind nicht identisch. Das für CAR-T-Zellen geeignete Patientenkollektiv ist deutlich größer. Unterschiedliche Studien und Real-World Analysen zeigen, dass CAR T-Zell Therapien erfolgreich bei Pat. durchführbar sind, bei denen die Durchführung einer autologen Stammzelltransplantation nicht möglich ist.</p> <p>Glofitamab ist ein bispezifischer Anti-CD20/CD3-Antikörper. Er besitzt drei Antigen-bindende Fragmente (Fab-Fragmente): zwei Fab-Fragmente, die bivalent an das B-Zell-Antigen CD20 mit hoher Affinität binden und ein Fab-Fragment, das monovalent an das T-Zell-Antigen CD3ε mit geringerer Affinität bindet. Glofitamab wurde zuerst als Monotherapie beim r/r DLBCL zugelassen [4].</p> <p>Therapieschema:</p> <table data-bbox="161 1066 936 1342"><tr><td>Zyklus 1</td><td>Tag 1</td><td>Obinutuzumab 1000 mg</td></tr><tr><td></td><td>Tag 2</td><td>Gemcitabin 1000 mg/m²</td></tr><tr><td></td><td></td><td>Oxaliplatin 100 mg/m²</td></tr><tr><td></td><td>Tag 8</td><td>Glofitamab 2,5 mg</td></tr><tr><td></td><td>Tag 15</td><td>Glofitamab 10 mg</td></tr></table>	Zyklus 1	Tag 1	Obinutuzumab 1000 mg		Tag 2	Gemcitabin 1000 mg/m ²			Oxaliplatin 100 mg/m ²		Tag 8	Glofitamab 2,5 mg		Tag 15	Glofitamab 10 mg	
Zyklus 1	Tag 1	Obinutuzumab 1000 mg														
	Tag 2	Gemcitabin 1000 mg/m ²														
		Oxaliplatin 100 mg/m ²														
	Tag 8	Glofitamab 2,5 mg														
	Tag 15	Glofitamab 10 mg														

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
Zyklus 2 - 8	Tag 1	Glofitamab 30 mg Gemcitabin 1000 mg/m ² Oxaliplatin 100 mg/m ²																					
Zyklus 9 - 12	Tag 1	Glofitamab 30 mg																					
<p>Daten zur Wirksamkeit von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin / Oxaliplatin beim r/r DLBCL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Glofitamab / Gemcitabin / Oxaliplatin beim rezidierten / refraktären DLBCL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontroll e</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>ORR³</th> <th>PFÜ⁴</th> <th>ÜL⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>STARGLO [5, 6],</td> <td>DLBCL, NOS</td> <td>Gemcibin / Oxaliplatin /</td> <td>Gemcitabin / Oxaliplatin /</td> <td>27 4 (2: 1)</td> <td>25,3 vs 58,5⁶</td> <td>3,6 vs 13,8 0,41 p =</td> <td>13,5 vs n.e. 0,60 p =</td> </tr> </tbody> </table>			Studie	Pat.	Kontroll e	Neue Therapie	N ¹	ORR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵	STARGLO [5, 6],	DLBCL, NOS	Gemcibin / Oxaliplatin /	Gemcitabin / Oxaliplatin /	27 4 (2: 1)	25,3 vs 58,5 ⁶	3,6 vs 13,8 0,41 p =	13,5 vs n.e. 0,60 p =					
Studie	Pat.	Kontroll e	Neue Therapie	N ¹	ORR ³	PFÜ ⁴	ÜL ⁵																
STARGLO [5, 6],	DLBCL, NOS	Gemcibin / Oxaliplatin /	Gemcitabin / Oxaliplatin /	27 4 (2: 1)	25,3 vs 58,5 ⁶	3,6 vs 13,8 0,41 p =	13,5 vs n.e. 0,60 p =																

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Rituxima b	Glofitamab					0,0324
Dossier	1 Vorthherapie	Gemcita bin / Oxaliplat in / Rituxima b	Gemcitabi n / Oxaliplatin / Glofitamab	17 2 (2: 1)		5,6 vs 20,4 0,41 p = 0,002	15,7 vs n.e. 0,67 p = 0,0916	
Dossier	≥2 Vorthherapie n	Gemcita bin / Oxaliplat in / Rituxima b	Gemcitabi n / Oxaliplatin / Glofitamab	10 2 (2: 1)		2,0 vs 9,1 0,39 p = 0,002	6,7 vs 18,3 0,56 p = 0,0270	

¹ N – Anzahl Pat.; ² CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ ORR – Ansprechrate, in %; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit,

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Median in Monaten; ⁶ DLBCL – diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ⁷ Behandlung mit der zulassungskonformen Dosierung von Glofitamab; ⁸ Ergebnis für neue Therapie;	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Glofitamab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der Therapiestandard für Pat. mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Die vom G-BA festgelegte ZVT beinhaltet Elemente der derzeitigen Empfehlungen. Diese Arzneimittel werden eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAR-T-Zellen - Antikörperkonjugat: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin / Rituximab, Loncastuximab Tesirin - bispezifische Antikörper (nach ≥ 2 Vortherapien): Epcoritamab, Odronextamab - Tafasitamab + Lenalidomid - Immunchemotherapie, z. B. Gemcitabin / Oxaliplatin / Rituximab (R-GemOx) - nicht-intensive Therapieansätze, 	<p>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 7 Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>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.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jeweils in Kombination mit Best Supportive Care.</p> <p>Gemcitabin / Oxaliplatin wird erst nach Therapie mit multiplen Vortherapien empfohlen.</p>	<p>der Regel weiter antineoplastische behandelt werden, weshalb eine Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt.</p> <p>Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit von der Anzahl der bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen.</p> <p><u>a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen einer Linie systemischer Therapie</u></p> <p>Die S3-Leitlinie zum DLBCL differenziert in ihren Empfehlungen für die Zweitlinientherapie in hochdosisfähige und nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und spricht jeweils differenzierte Therapieempfehlungen aus. Aus den konkreten Empfehlungen der S3-Leitlinie für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten in der zweiten Behandlungslinie geht hervor, dass es sich dabei im Besonderen um Patientinnen und Patienten handelt, die für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Eine Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation wird hingegen für das erste Rezidiv nicht empfohlen. Folglich wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass es sich bei den Erwachsenen, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet nicht für eine autologe</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stammzelltransplantation in Frage kommen, um nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten im Hinblick auf die Behandlung des ersten Rezidivs handelt.</p> <p>Für diese Patientinnen und Patienten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapieprotokoll wie beispielsweise die Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) oder die Kombination aus Tafsitamab und Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab. Die Kombination R-GemOx ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den CD19-spezifischen Antikörper Tafasitamab, der in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommen, zugelassen ist, wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 3. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).</p> <p>Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin ein Anhaltspunkt für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung aufgrund Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze wurde für Polatuzumab Vedotin mit Beschluss vom 20. Juni 2024 kein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>In den zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemotherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen ciloleucel konnte für die Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse vom 16. November 2023 und 21. Dezember 2023). Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung kommen Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die vorliegende Patientenpopulation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA daher Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Die autologe Stammzelltransplantation kommt laut vorliegendem Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Die allogene Stammzelltransplantation kommt laut Anwendungsgebiet in Betracht und wird laut S3-Leitlinie für Patientinnen und Patienten ab dem 2. Rezidiv empfohlen.</p> <p>Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften haben in ihren Stellungnahmen</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zum vorliegenden Verfahren darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosismotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Zudem setzt die S3-Leitlinie für die Behandlung mit CAR-T-Zellen ab dem 2. Rezidiv nicht mehr die Hochdosismfähigkeit der Patientinnen und Patienten voraus.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind und die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>kommen, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Diesbezüglich sind Axicabtagen ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Zudem ist in dieser Behandlungssituation Tisagenlecleucel zugelassen. Für Tisagenlecleucel konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Februar 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie). In der Nutzenbewertung zu Axicabtagen ciloleucel konnte mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen,</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten. Für Lisocabtagen maraleucel konnte mit Beschluss vom 6. April 2023 ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Darüber hinaus soll Patientinnen und Patienten in kurativer Intention ab dem 2. Rezidiv gemäß S3-Leitlinie nach erfolgter CAR-T-Zelltherapie oder bei nicht durchführbarer CAR-T-Zelltherapie die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden. Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platinbasierte Induktionschemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab (R) empfohlen. Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch 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. Aus den Stellungnahmen klinischer</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Sachverständigen in den Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidierten / refraktären DLBCL in der zweiten Therapielinie bzw. rezidierten / refraktären DLBCL und des rezidierten / refraktären primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) in der dritten Therapielinie geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer Platin-haltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet. Zusammenfassend soll demnach, sofern eine CAR-T-Zelltherapie bereits erfolgt ist oder aus medizinischen</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gründen nicht infrage kommt, eine Salvage-Chemoimmuntherapie aus R-GDP, R-ICE oder R-DHAP unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation erfolgen. In diesen Fällen ist für diese relevante Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, für diese Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz dieser Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren, unter 1. aufgeführten zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und 2. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020 3 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology) in der schriftlichen Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Zusammenfassend wird eine individualisierte Therapie unter Auswahl von einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie ab zweitem Rezidiv sowie die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel bestimmt.</p> <p>Für die Therapieentscheidung sind unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz insbesondere die Art und Anzahl der Vortherapien und die Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen.</p> <p><u>b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom, das nicht</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie</u></p> <p>Nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie stellen für Patientinnen und Patienten, die weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, laut der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie zielgerichtete Substanzen Therapieoptionen dar.</p> <p>Tafasitamab ist, wie zuvor dargelegt, 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 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR), wie zuvor dargelegt, zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. Juni 2024 wurde für Polatuzumab Vedotin festgestellt, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist. Die Wirkstoffe Loncastuximab tesirin und Epcoritamab stehen ebenfalls als Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch für Epcoritamab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus mit</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Beschluss vom 17. April 2025 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da keine geeigneten Daten vorlagen. Zudem werden diese beiden Therapieoptionen in der S3-Leitlinie nicht empfohlen. Loncastuximab tesirin und Epcoritamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Beim Wirkstoff Odronextamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Odronextamab wurde am 22. August 2024 zugelassen und ist zudem erst seit kurzem in Deutschland verfügbar (1. August 2025). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Odronextamab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund werden Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Lenalidomid als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase III-Studie STARGLO. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf dem Datenschnitt vom 17. Mai 2024.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal [5] und aktuell mit längerer Nachbeobachtungszeit publiziert [6].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Studienendpunkt. Sowohl in der aktuellen Auswertung der Gesamtstudie als auch in der Subgruppe der Pat. mit ≥ 2</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vortherapien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Glofitamab / Oxaliplatin / Gemcitabin - Arms. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war in diesen Analysen nicht erreicht.	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die Hinzunahme von Glofitamab führte sowohl in der aktuellen Auswertung der Gesamtstudie als auch in den beiden dargestellten Subgruppen zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen, progressionsfreien Überlebens.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Rate kompletter Remissionen ist kein eigener Studienendpunkt. Berechnet wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes, abgebildet durch das am Behandlungsende orientierte ereignisfreie Überleben (EFS-EOT, Event free survival-end of treatment). EFS-EOT ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Progress oder Rezidiv - Nicht-Erreichen einer kompletten Remission zum Behandlungsende - Tod jedweder Ursache. <p>Bei Anwendung dieser Definitionen zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten des Glofitamab-Arms in beiden Subgruppen.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS erhoben. In der Domäne Fatigue EORTC QLQ-C30 erfuhr etwas mehr als die Hälfte der Patienten (54,1 %) nach einer medianen Dauer von 1,45 Monaten eine relevante Verschlechterung. In den anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine Verschlechterung jeweils bei weniger als der Hälfte der Patienten. Eine relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-LymS wurde für 20,3 % der Patienten beobachtet.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad ≥ 3 lag im Glofitamab-Arm bei 75,9 – 80,9% vs 39,4 – 41,8% im Kontrollarm. Ein Cytokine-Release-Syndrom (CRS) trat bei 44,8% der Pat. auf, vor allem im Grad 1 (32,0%). Bei 4 Pat. trat ein Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrom (ICANS) auf.</p> <p>Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag bei 26,5 – 28,5% im Glofitamab-Arm vs 12,1-12,7% in der Kontrolle.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den fehlenden Vergleich zur ZVT. Er wurde ohne fachärztliche Expertise und ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Im ersten Kurs wird Obinutuzumab zur Verminderung der Nebenwirkungsrate eingesetzt. Die Kombinationstherapie erfolgt nicht mit neuen Arzneimitteln</p>	<p>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</p> <p>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. Referenzen: Fachinformation zu Glofitamab (Columvi); Columvi®; Stand: Juli 2025 Referenzen: Fachinformation zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: September 202
	<p>6. Diskussion</p> <p>Die Hinzunahme von Glofitamab zur Chemotherapie Gemcitabin/Oxaliplatin anstelle von Rituximab führte in STARGLO zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und insbesondere der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der weiteren Zulassungen neuer Arzneimittel beim DLBCL sind folgende Aspekte zu diskutieren:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Primärer Studienendpunkt war die Gesamtüberlebenszeit. Das ist angemessen und wird den Anforderungen an die Etablierung neuer Standards gerecht.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum entspricht der eingesetzten Chemotherapie und dem Profil von bispezifischen T Cell-Engagern. Die Rate von etwa einem Viertel der Pat., die die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, ist hoch. Hier ist möglicherweise eine Lernkurve erforderlich.</p> <p><u>Wo ist die Rolle von Glofitamab / Gemcitabin / Oxaliplatin?</u></p> <p>Angesichts der Fülle neuer und hochwirksamer Therapieoptionen beim r/r DLBCL NOS gibt es keine Alternative zu hochwertigen, randomisierten Studien zum Vergleich der verschiedenen Arzneimittel. Entscheidend wird die längerfristige Überlebensrate sein. Im indirekten Vergleich stellen aktuell CAR-T-Zellen (Axicabtagen Ciloleucel und Lisocabtagen Maraleucel) bei primärer Refraktärität</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DAG HSZT, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder Frührezidiv aufgrund der längeren Beobachtungszeit und den dabei beobachteteten Langzeitremissionen den Standard dar. Ein längeres Follow-up ist notwendig, um eine mögliche Äquivalenz Glofitamab / Gemcitabin / Oxaliplatin nachzuweisen. Wie hoch das kurative Potential von Glofitamab / Gemcitabin / Oxaliplatin ist, kann momentan noch nicht abgeschätzt werden und der weitere Verlauf der STARGLO-Studie bzw. weitere Studien müssen dies zeigen.</p> <p>Angemerkt sei darüber hinaus, dass sich die Zulassung von Glofitamab in der Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin im Gegensatz zu möglichen ZVTs (CAR-T-Zellen, Polatuzumab, Tafasitamab) explizit auf das DLBCL NOS bezieht, was bei allen Vergleichsbemühungen zu berücksichtigen ist.</p> <p>Glofitamab / Gemcitabin / Oxaliplatin ist eine praxisrelevante Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit r/r DLBCL NOS.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Update 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_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. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F et al.: Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 387 :2220-2231, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2206913](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913)
5. 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)
6. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M et al. : Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (Glofit-GemOx) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): 2-year (yr) follow-up of STARGLO. ASCO Annual Meeting I 2025. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.7015

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

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

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Riplinger

Herr Dr. Dolezal

Herr Ladinek

Herr Martin

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

Herr Prof. Dr. Chapuy

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Lenz

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

Herr Dr. Finzsch

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

Frau Zumkeller

Herr Gossens

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

Frau Möhlenbrink

Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Dr. Rüb

Herr Gottswinter

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

herunterbrechen. Das macht es sehr kompliziert ist. Aber die EU gegen den Rest der Welt kann man im Moment nicht machen.

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

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

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

Herr Dr. Jantschak: Danke.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Schier: Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zentren, wenn sie einen bispezifischen Antikörper zum Bridging benutzen, dass zuerst die CAR-T-Zellen apherisiert werden und dann kein negativer Aspekt mehr entstehen kann, weil die CARs schon gewonnen sind.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

– Ich sehe Frau Riplinger.

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? Der pU oder die Kliniker?
– Herr Professor Lenz, bitte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

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

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

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

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ja. Ich habe nicht mehr so viel dazu. Wir machen es persönlich so, dass wir bei der ersten Gabe des bispezifischen Antikörpers alle stationär aufnehmen, sodass

wir bei uns obligat stationär beginnen, obwohl man es vielleicht nicht müsste. Aber wir haben damit sehr gute Erfahrungen gemacht. Bei guter Verträglichkeit gehen wir, und das war bislang immer der Fall, in ambulantes Setting über.

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

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank.

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 12:50 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2025-B-108-z Glofitamab

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

Glofitamab

[zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL)]

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

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. April 2025)
- Polatuzumab vedotin (Beschluss vom 20. Juni 2024)
- Glofitamab (Beschluss vom 01. Februar 2024)
- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschlüsse vom 6. April 2023 und vom 16. November 2023)
- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschlüsse vom 3. November 2022, 12. Dezember 2023 und vom 19. Dezember 2024)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Tisagenlecleucel (Beschlüsse vom 17. September 2020 und vom 15. Februar 2024)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand 18. Oktober 2023:

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

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glofitamab L01FX28 Columvi	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Columvi in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, not otherwise specified), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.
Antineoplastische Mittel	
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 generisch	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 Generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

¹ Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vindesin L01CA03 Generisch	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zystostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM®	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata [...]“
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Monoklonale Antikörper	
Rituximab L01FA01 MabThera®	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.
Tafasitamab L01FX12 Minjuvi®	MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.
Glofitamab L01FX28 Columvi®	Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Epcoritamab L01FX27 Tepkinly®	Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.
Odronextamab Ordspopno N.N.	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.
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	
Loncastuximab tesirin L01FX22 Zynlonta®	Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.
Polatuzumab Vedotin L01FX14 Polivy®	Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.
CAR-T-Zellen	
Axicabtagen- Ciloleucel L01XL03 Yescarta®	<p>Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist.</p> <p>YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</p>
Tisagenlecleucel L01XL04 Kymriah®	Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
Lisocabtagen maraleucel L01XL08 Breyanzi®	Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Breyanzi wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und folliculären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
--	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-108z (Beratung nach § 35a SGB V)
Glofitamab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen	34

Abkürzungsverzeichnis

aaIPI	altersadjustierte Internationale Prognostische Index
ASCT	Autologous stem cell transplant
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CMR	Komplette metabolische Remission
CR	Complete remission
CRS	Cytokine release syndrome
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
ECRI	Emergency Care Research Institute
EFS	Event-free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDCT	High dose chemotherapy
HR	Hazard Ratio
IPI/IPS	International Prognostic Index/Score
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
NOS	Not otherwise specified
NT	Neurological toxicity
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
autoPBSCT	Autologe periphere Blutstammzelltransplantation
autoSZT	Autologer Stammzelltransplantation
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamide + Doxorubicin hydrochloride + Vincristine + Prednisone
R-CHP	Rituximab + Cyclophosphamide + Doxorubicin + Prednisone
R- DHAP	Rituximab + Dexamethasone + high-dose Cytarabine + Cisplatin

R-DICEP	Rituximab + dose-intensive Cyclophosphamide + Etoposide + Cisplatin
R-GDP	Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin
R-Gem-Ox	Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab + Ifosfamide + Carboplatin + Etoposide
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC	Standard of care
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL, nicht weiter spezifiziert (NOS)).

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 DLBCL 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.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 26.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1011 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. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Asghar K et al., 2024 [2].

A systematic review and meta-analysis on utilizing anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy as a second-line treatment for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma

Fragestellung

[...] meta-analysis to quantify the relative and absolute benefit of CAR-T cell therapy compared to SOC as second line treatment for R/R DLBCL

Methodik

Population:

- Patients with previously treated DLBCL

Intervention:

- CAR-T cell therapy

Komparator:

- Standard of care (SOC)

Endpunkte:

- event-free survival (EFS), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR) including complete- and partialresponse (CR and PR)
- adverse events, cytokine release syndrome (CRS) and neurological toxicity (NT) was assessed as safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- Using the Ovid interface, MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, and Daily; EMBASE; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews were searched from each database inception through February 11th, 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Two reviewers independently carried out the process of data extraction and subsequently assessed risk of bias in these studies using Cochrane Risk of Bias tool version 2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Of 1803 studies initially identified, three trials with a total of 865 patients and assessing axi-cel, tisa-cel, liso-cel were included in this systematic review and meta-analysis

Charakteristika der Population/Studien:

	ZUMA 7		TRANSFORM		BELINDA	
	Axi-cel group	SOC group	Liso-cel	SOC group	Tisa-cel	SOC group
Patient Characteristics						
Total patients (N)	180	179	92	92	162	160
Median age (range) — year	58 (21–80)	60 (26–81)	60 (53.5–67.5)	58 (42–65)	59.5 (19–79)	58 (19–77)
Age ≥65 year — no. (%)	51 (28)	58 (32)	36 (39)	25 (27)	54 (33)	46 (29)
Male — no. (%)	110 (61)	127 (71)	44 (48)	61 (66)	103 (64)	98 (61)
Disease stage — no. (%)						
I or II	41 (23)	33 (18)	24 (26)	29 (31)	55 (34)	62 (39)
III or IV	139 (77)	146 (82)	68 (74)	63 (68)	107 (66)	98 (61)
Histological type — no. (%)						
DLBCL, NOS	126 (70)	120 (67)	53 (58)	49 (53)	101 (62)	112 (70)
HGBL, DH	31 (17)	25 (14)	22 (24)	21 (23)	32 (20)	19 (12)
HGBL, NOS	0	1 (1)	NR	NR	7 (4)	8 (5)
FL, grade 3B	0	0	1 (1)	0	5 (3)	1 (1)
PMBL	0	0	8 (9)	10 (11)	12 (7)	13 (8)
Other or missing	23 (13)	33 (18)	8 (9)	12 (13)	5 (3)	7 (4)
Molecular Subgroup — no. (%)						
Germinal center B-cell-like	109 (61)	99 (55)	45 (49)	40 (43)	46 (28)	63 (39)
Activated B-cell-like	16 (9)	9 (5)	21 (23)	29 (32)	52 (32)	42 (26)
Not applicable	10 (6)	16 (9)	NR	NR	NR	NR
Unclassified	17 (9)	14 (8)	25 (27)	23 (25)	3 (2)	7 (4)
Missing data	28 (16)	41 (23)	1 (1)	0		
Second-line age-adjusted IPI of 2 or 3 — no. (%)	82 (46)	79 (44)	36 (39)	37 (40)	NR	NR
IPI score ≥ 2 — no. (%)	NR	NR	NR	NR	106 (65)	92 (58)
Disease status at study entry^a — no. (%)						
Refractory to any therapy	133 (74)	131 (73)	67 (73)	68 (74)	107 (66)	107 (67)
Relapsed	47 (26)	48 (27)	25 (27)	24 (26)	55 (34)	53 (33)
Inclusion criteria	Refractory or relapsed within 12 months of 1st line		Refractory or relapsed within 12 months of 1st line		Refractory or relapsed within 12 months of 1st line	
CAR-T Therapy						
CAR-T product	Axi-cel		Liso-cel		Tisa-cel	
CAR-T target	CD19		CD19		CD19	
Costimulation	CD28/CD3zeta		4-1BB/CD3zeta		4-1BB/CD3zeta	
Vector	Gamma retrovirus		Lentivirus		Lentivirus	
T cell selection	No		Yes		Yes	
CD4:CD8 selection	No		CD4:CD8 infused in a 1:1 ratio		No	
CAR T-cell dose	2×10 ⁶ cells/kg		1 × 10 ⁸ cells		0.6–6 ×10 ⁸ cells / Median, 2.9× 10 ⁸ cells	

	ZUMA 7		TRANSFORM		BELINDA	
	Axi-cel group	SOC group	Liso-cel	SOC group	Tisa-cel	SOC group
CAR-T Therapy						
CAR-T infused — no. (%)	170 (94)		90 (98)		155 (96)	
Median time from randomization to CAR-T-cell infusion — days	29		34		NR	
Median time from leukapheresis to CAR-T-cell release — days	13		36		52 (U.S.), 28 (non-U.S. countries)	
Lymphodepletion	Flu 30 mg/m ² × 3 day; Cy 500 mg/m ² × 3 days		Flu 30 mg/m ² × 3 day; Cy 300 mg/m ² × 3 days		Flu 25 mg/m ² × 3 day; Cy 250 mg/m ² × 3 days	
Bridging regimen	Steroids only (no chemotherapy)		Protocol defined SOC regimen to stabilize their disease during Liso-cell manufacturing		Chemotherapy optional 1 cycle = 36%; 2+ cycles = 47%	
Received — no. (%)	65 (36)		58 (63)		135 (83%)	
Salvage regimen	2nd line CIT		2nd line CIT		2nd line CIT; 3rd line	
ASCT — no. (%)	64 (36)		42 (46)		52 (32)	
Crossover to CAR-T — no. (%)	100 (56)		47 (55)		81 (51)	
Primary end point	EFS		EFS per IRC		EFS after 12 W	
ORR — no. (%)	150 (83)	90 (50)	79 (86)	44 (48)	75 (46)	68 (43)
CR — no. (%)	117 (65)	58 (32)	61 (66)	36 (39)	46 (28)	44 (28)
EFS median (months)	8.3	2	10.1	2.3	3	3
OS median (months)	NR	35.1	NR	16.4	16.9	15.3
Median follow-up	24.9	34.9	6.2	6.2	10	

The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk of an event in the comparator group (as abstracted from included trials) and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect. CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RR: risk ratio.

*Rated down one level due to serious inconsistency due to statistically significant heterogeneity in treatment effects as well as imprecision due to the small overall sample size.

[†]Rated down 2 levels for very serious imprecision due to wide confidence intervals and treatment effects indicate in both substantial potential benefit and harm, as well as the small sample size and number of events.

[‡]Rated down one level due to imprecision that relates to overall small sample size.

Qualität der Studien:

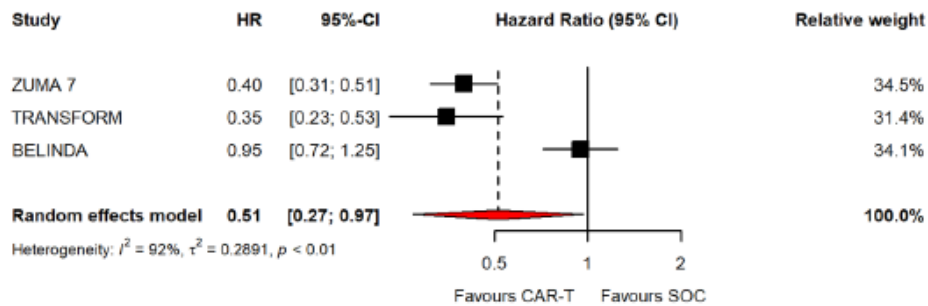
- The overall risk of bias for all studies was low

Trial Identification	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Overall survival						
NCT03391498	ZUMA 7					
NCT03675351	TRANSFORM					
NCT03670892	BELINDA					
Event free survival						
NCT03391498	ZUMA 7					
NCT03675351	TRANSFORM					
NCT03670892	BELINDA					
Progression free survival						
NCT03391498	ZUMA 7					
NCT03675351	TRANSFORM					
Adverse events						
NCT03391498	ZUMA 7					
NCT03675351	TRANSFORM					
NCT03670892	BELINDA					

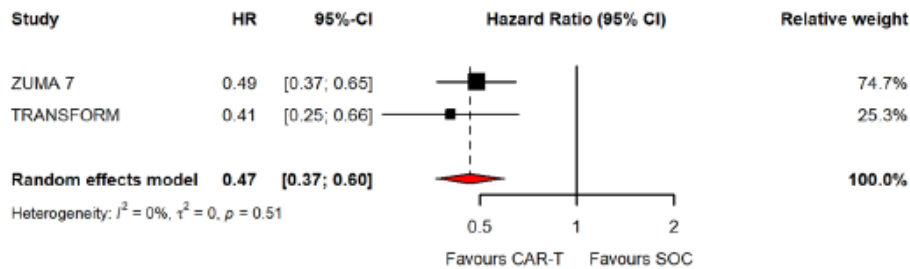
	Low
	Some concerns
	High

Studienergebnisse:

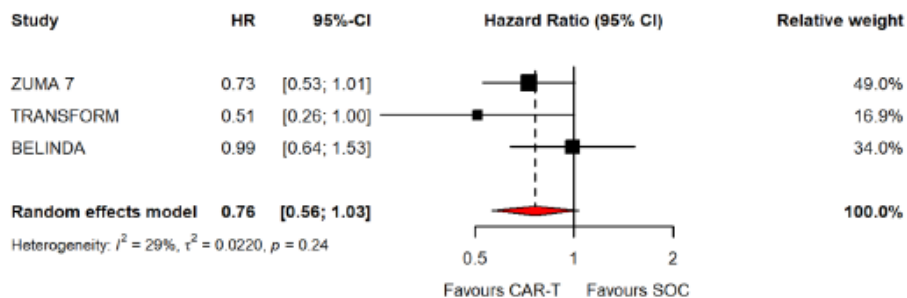
eFigure 3. Forest plot showing adjusted event-free survival in CAR-T cell therapy vs. SOC



eFigure 4. Forest plot showing progression-free survival in CAR-T cell therapy vs. SOC

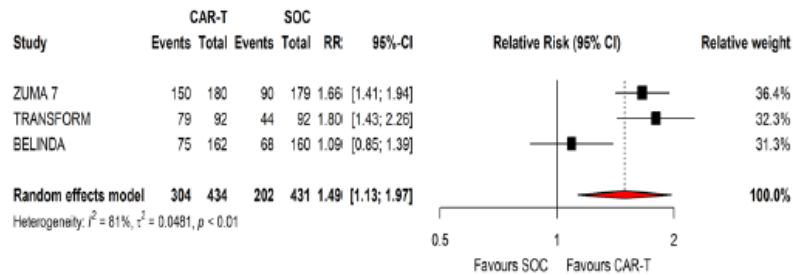


eFigure 5. Forest plot showing adjusted overall survival in CAR-T cell therapy vs. SOC

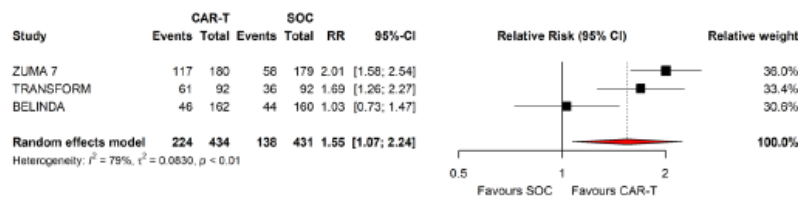


Abbreviations: CAR-T: chimeric antigenic receptor T-cell therapy; SOC: standard of care

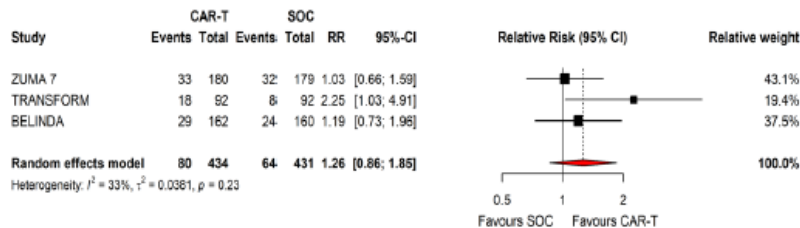
eFigure 6. Forest plot showing objective response rate in CAR-T cell therapy vs. SOC



eFigure 7. Forest plot showing complete response in CAR-T cell therapy vs. SOC

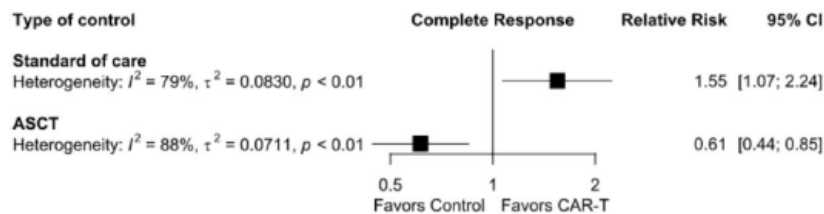


eFigure 8. Forest plot showing partial response in CAR-T cell therapy vs. SOC



Abbreviations: CAR-T: chimeric antigenic receptor T-cell therapy; SOC: standard of care

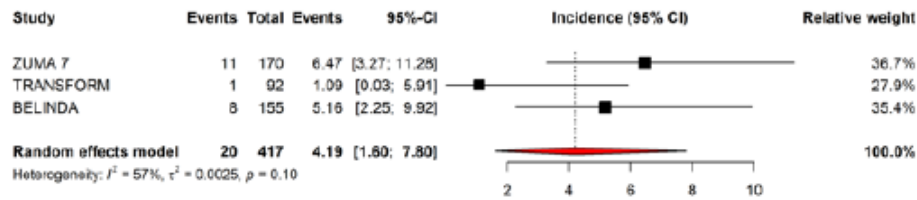
eFigure 9. Analysis of complete response comparing patients who received CAR-T cell therapy with those who received standard of care and those who underwent autologous stem cell transplantation



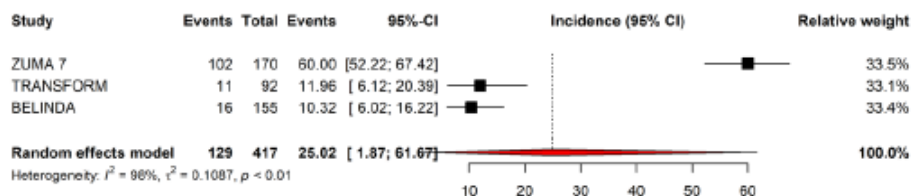
Type of control	№ of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
			CR with Control	Risk difference with CAR-T
Standard of care (SOC)	865 (3 RCTs)	RR 1.55 (1.07 to 2.24)	320 per 1,000	176 more per 1,000 (from 22 more to 397 more)
Autologous stem cell transplant (ASCT)	582 (3 RCTs)	RR 0.61 (0.44 to 0.85)	631 per 1,000	324 fewer per 1,000 (from 466 more to 125 more)

Abbreviations: CAR-T: chimeric antigenic receptor T-cell therapy; CR: complete response

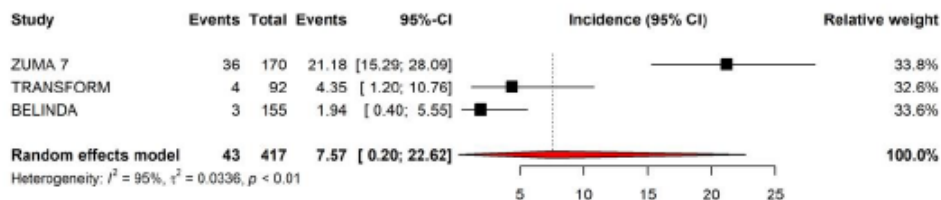
eFigure 13. Forest plot showing grade ≥ 3 cytokine release syndrome adverse events in patients receiving CAR-T cell therapy



eFigure 14. Forest plot showing all grade neurotoxicity syndrome adverse events in patients receiving CAR-T cell therapy



eFigure 15. Forest plot showing grade ≥ 3 neurotoxicity syndrome adverse events in patients receiving CAR-T cell therapy



Abbreviations: CAR-T: chimeric antigenic receptor T-cell therapy

TABLE 2 Evidence profile.

Outcomes	Number of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)		Certainty of the evidence (GRADE)
			Risk with SOC	Risk difference with CAR-T	
Event-free survival	865 (3 RCTs)	HR 0.51 (0.27 to 0.97)	720 per 1,000	242 fewer per 1,000 (from 429 fewer to 11 fewer)	Moderate ^a
	Overall survival	865 (3 RCTs)		HR 0.76 (0.56 to 1.03)	
Progression-free survival	543 (2 RCTs)	HR 0.47 (0.37 to 0.60)	642 per 1,000	259 fewer per 1,000 (from 326 fewer to 182 fewer)	Moderate ^c
	Objective response rate	865 (3 RCTs)		RR 1.49 (1.13 to 1.97)	
Complete response	865 (3 RCTs)	RR 1.55 (1.07 to 2.24)	320 per 1,000	176 more per 1,000 (from 22 more to 397 more)	Moderate ^a
	Partial response	865 (3 RCTs)		RR 1.26 (0.86 to 1.85)	
All grade any adverse event	843 (3 RCTs)	RR 1.01 (0.98 to 1.05)	981 per 1,000	10 more per 1,000 (from 20 fewer to 49 more)	Moderate ^c
	Grade 3 or higher any adverse event	843 (3 RCTs)		RR 1.05 (0.93 to 1.18)	
High certainty benefit	Moderate certainty benefit	Low certainty benefit	Low certainty harm	Moderate certainty harm	High certainty harm

The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk of an event in the comparator group (as abstracted from included trials) and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect. CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RR: risk ratio.

^aRated down one level due to serious inconsistency due to statistically significant heterogeneity in treatment effects as well as imprecision due to the small overall sample size.

^bRated down 2 levels for very serious imprecision due to wide confidence intervals and treatment effects indicating both substantial potential benefit and harm, as well as the small sample size and number of events.

^cRated down one level due to imprecision that relates to overall small sample size.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, patients with R/R DLBCL harbor considerable disease heterogeneity and we need to tailor the choice of therapy carefully based on individual patient and associated disease factors. CAR-T cell therapy can be a potential second line treatment option for patients with primary refractory DLBCL or patients relapsing within 12 months of their first line chemoimmunotherapy. While patients relapsing more than 12 months after their first line treatment or those with chemosensitive disease may still benefit from ASCT.

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

- Saiz L. C et al., 2023 [5]
- Yu X. J et al., 2024 [6]

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [3,4].

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, Langfassung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase und CENTRAL
- 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

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

GoR

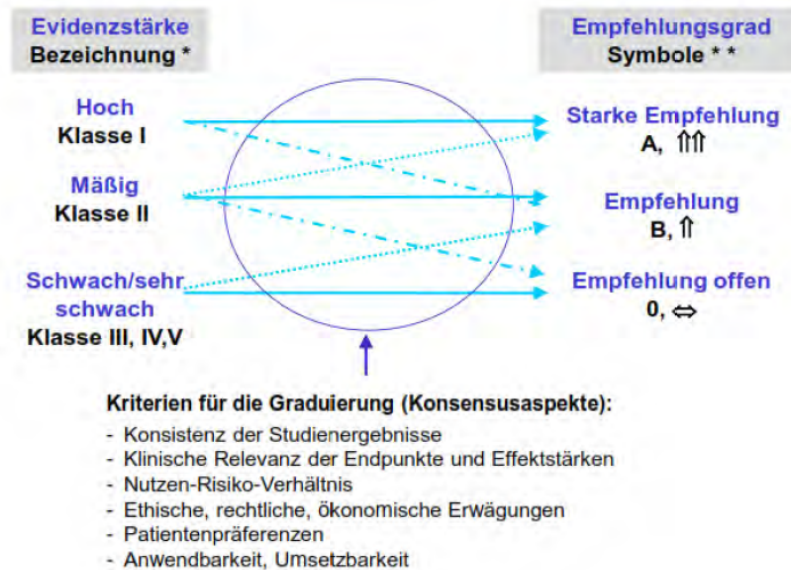
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Sonstige methodische Hinweise

Tabelle 9: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

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

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



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

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

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [777]

Empfehlungen Rezidivtherapie

8.3. Zweitlinientherapie rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung

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

8.3.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen

Standardtherapie für Patient*innen, die sich für eine Transplantation eignen, war bisher (2021) eine Platin-basierte Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation. Diese Standardtherapie wurde durch die CAR T-Zelltherapie in drei randomisierten Studien herausgefordert (Belinda NCT03570892, Transform NCT03575351, ZUMA-7 NCT03391466), deren Ergebnisse 12/2021 erstmals präsentiert wurden. Einschlusskriterium für diese Studien war eine Hochrisiko-Konstellation, die durch die Zeit bis zum Rezidiv/Progress definiert wurde. Daher ist nun bei der Indikationsstellung in der Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen zwischen primär progredienten/früh rezidierten (< 1 Jahr nach Abschluss der Primärtherapie, Hochrisiko) und spät rezidierten 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 autoPBST konsolidiert wurde. Dieser Standard wurde in drei prospektiv randomisierten Studien von drei verschiedenen CAR T-Zelltherapien herausgefordert. Alle Studien wurden in einer Hochrisikopopulation von Patient*innen mit primärem Progress oder frühem Rezidiv durchgeführt (Tisagenlecleucel, NCT03570892, BELINDA Studie; Axicabtagen Ciloleucel, NCT03391466, ZUMA-7 Studie, Lisocabtagen Maraleucel, NCT0357535, TRANSFORM Studie). Ausreichende Nachbeobachtung für eine gute Beurteilung von Überlebensparametern bieten Stand Q1/2022 die BELINDA und die ZUMA-7 Studie. Die Belinda Studie hat ein negatives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS [553]. Die ZUMA-7 Studie hat ein positives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS, in den neben dem PFS (also Progress, Rezidiv oder Tod) noch der Start einer neuen Therapielinie als Ereignis gewertet wurde [551].

Der Standardarm bestand aus einer Platin-haltigen Induktion gefolgt von HDCT und autoPBST. Ein cross-over war in der Studie nicht vorgesehen. Bis zum 18.3.21 waren insgesamt 359 Patient*innen eingeschlossen worden. Das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne 21-81 Jahre; 30 % ≥65 Jahre). Insgesamt hatten 74 % der Patient*innen eine primär refraktäre Erkrankung und 46 % hatten einen hohen sAAIPI (2-3). Von 180 Patient*innen, die in den **axi-cel Arm** randomisiert wurden, wurden 170 (94%) infundiert; von 179 Patient*innen, die in den Standardarm (SOC) randomisiert wurden, erreichten 64

(36%) eine HDCT mit autoSZT nach Zweitlinien-Induktionstherapie. Der primäre Endpunkt des ereignisfreien Überlebens (EFS) wurde erreicht (HR: 0,398; $P < 0.0001$). 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 **Platinbasierte Polychemotherapie**. Nach dem Wirksamkeitsnachweis für **Rituximab** in der Primärtherapie wurden auch die konventionellen Chemotherapiekombinationen der Salvagetherapie mit dem Antikörper Rituximab kombiniert.

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

Drei prospektiv-randomisierte Studien untersuchten die Modalitäten der Salvagetherapie. Die erste dieser Studien war internationale CORAL-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Rituximab- und platinhaltige Salvageprotokolle (**R-DHAP** und **R-ICE**) miteinander verglichen. Nach einer einheitlichen Hochdosischemotherapie 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 Gesamtansprechrate der Salvagetherapie von 51% erzielt. Die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Rituximab-Primärtherapie hatte eine primäre Remissionsdauer von weniger als 12 Monaten. In dieser Untergruppe beträgt das progressionsfreie Überleben nach 36 Monaten weniger als 20% [539].

Ein weiterer randomisierter Vergleich im Kontext der autologen SZT zwischen zwei platinhaltigen Salvagetherapien verglich das etablierte **R-DHAP** Schema mit einer Kombination aus Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin (**R-GDP**). Hierbei erwies sich R-GDP als gleich effektiv aber deutlich weniger toxisch als R-DHAP, so dass R-GDP gegenwärtig als Standard der Induktionstherapie in

der Zweitlinie angesehen werden kann [554]. Für Patient*innen mit vorgeschädigter Niere stehen als Alternativen R-ICE mit Carboplatin oder R-GemOx(aliplatin) zur Verfügung.

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

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

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

Da durch eine alleinige Immunchemotherapie in der Zweitlinientherapie keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden können, erhalten Patient*innen mit rezidiviertem 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 HDT-Protokollen zählen **BEAM** (BCNU, Etoposid, ARA-C, Melphalan) und **CVB** (Cyclophosphamid, Etoposid, BCNU). Im Fall von Versorgungsengpässen kann BCNU durch Thiotepa ersetzt werden [563]. Protokolle unter der Verwendung von Ganzkörperbestrahlung (TBI-Cyclophosphamid) sind wegen der in der Primärtherapie durchgeführten Radiatio häufig nicht anwendbar. Busulfan-haltige Protokolle zeigen in nicht-randomisierten Studien eine angemessene Aktivität gegen NHL [564], [565].

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

Referenzen:

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

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

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

8.3.2. Zweitlinientherapie nicht Hochdosis-fähiger Patient*innen

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

8.3.2.1. Systemische Therapieoptionen in der Zweitlinie

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

Hintergrund:

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

Mit **Polatuzumab Vedotin** ist ein weiteres neues Therapieprinzip („antibody-drug-conjugate“, ADC) für die Behandlung von Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL zugelassen. Das Kollektiv ist beschränkt auf Patient*innen, die sich nicht für einen primär kurativen Therapieansatz mit HDCT und autoPBSCT eignen. Der Zulassung liegt eine randomisierte Phase II Studie zugrunde, in der die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) gegenüber der alleinigen Therapie mit BR zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (40,0% vs 17,5%), einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3,7 Monaten (95%-KI: 2,1 - 4,5) auf 9,5 Monate (95%-KI: 6,2 - 13,9) und der medianen Gesamtüberlebenszeit von 4,7 Monaten (3,7 - 8,3) auf 12,4 Monaten (9,0 to NE) geführt hat [569]. Bei Volltextpublikation waren im Kombinationsarm mit Polatuzumab vedotin noch 7 (18%) aller ansprechenden Patient*innen in anhaltender Remission bei einer medianen Nachbeobachtung von 20 Monaten (von 20,0 bis 22,5 Monaten) für diese Patient*innen. Ein Plateau ist in den PFS und OS Kurven nicht zu erkennen, so dass ein kuratives Potential in der dritten oder höheren Linie für einen relevanten Teil der Patient*innen nicht angenommen werden kann. Belastende Nebenwirkung ist eine periphere Polyneuropathie, die durch die aktive Substanz MMAE (monomethyl auristatin E), ein Tubulininhibitor) bedingt ist und die zur Dosisreduktion führen kann. Daneben ist die Kombination vorwiegend hämatotoxisch.

Der anti-CD19 Antikörper **Tafasitamab** hat als Monosubstanz bei rezidivierten DLBCL Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie und autoSZT eignen, eine Gesamtansprechrates 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.

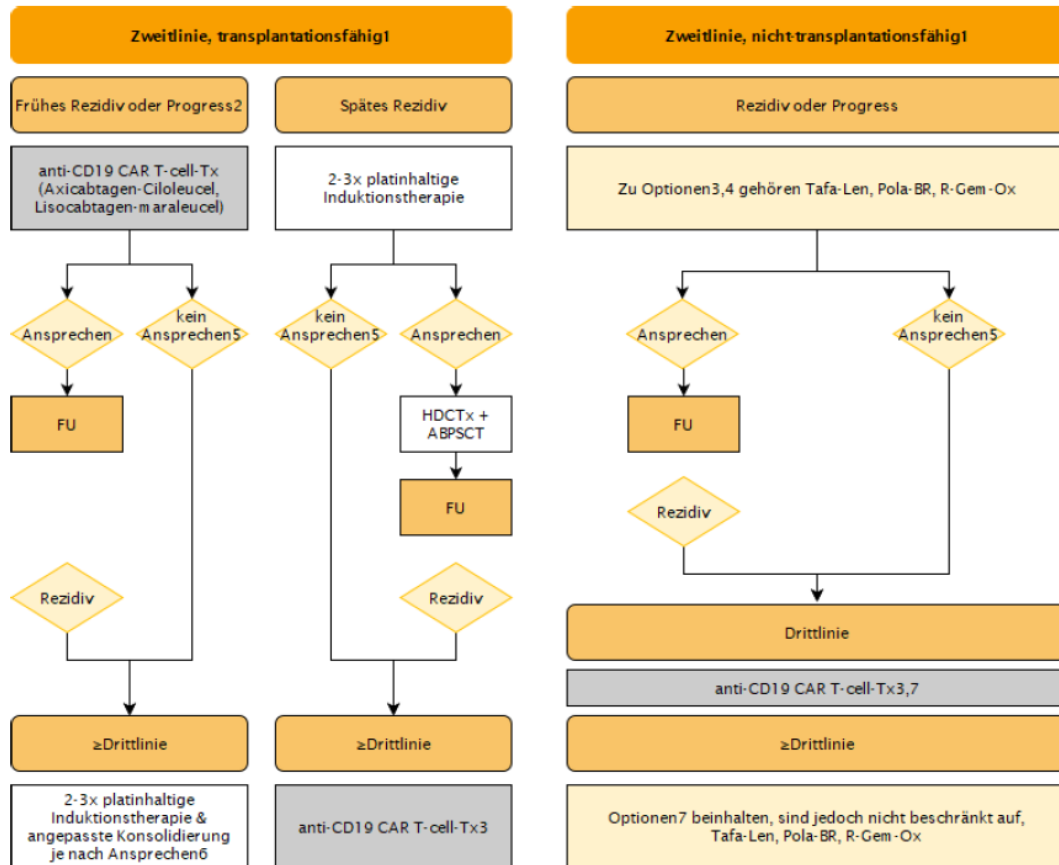


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL

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 = Polatumumab vedotin, Bendamustin, Rituximab; R-Gem-Ox = Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin; Tafa-Len = Tafasitamab, Lenalidomid

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

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

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

Hintergrund:

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

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

Hintergrund:

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

Referenzen:

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

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

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

Hintergrund:

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

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

In diesen Therapiesituationen gibt es viele Optionen, die konventionelle Immunchemotherapie, „antibody-drug conjugates“ (ADC), Antikörper und zielgerichtete Substanzen („small molecules“) umfassen. Da es keine vergleichenden Studien mit einer gemeinsamen Standardtherapie gibt, sind Aussagen zur relativen Wirksamkeit der verschiedenen Optionen mit großer Unsicherheit behaftet. Im klinischen Alltag müssen deshalb bei der Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abgewogen werden. Ziel einer systemischen Therapie des DLBCL in palliativer Intention ist die Remissionsinduktion zur Kontrolle oder Minderung Krankheits-bedingter 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	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid oder • einer konventionellen Immunchemotherapie oder • zielgerichteten Substanzen oder • einer Bestrahlung <p>angeboten werden.</p> <p>CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.</p>	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

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

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

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

Es gibt zahlreiche verfügbare geno- und zytotoxische Medikamente, die hier nicht alle diskutiert werden können. Unterschiede liegen in der Applikationsform (intravenös zum Beispiel Pixantrone, Gemcitabin, Bendamustin oder oral zum Beispiel Etoposid oder Trofosamid), und vor allem dem Nebenwirkungsspektrum. Die Indikation für einen bestimmten Wirkstoff wird durch viele Faktoren beeinflusst. Sie richtet sich in der Regel nach den bereits stattgehabten Therapien, um erfolglose Wiederholungen zu vermeiden, nach bestehenden Komorbiditäten, deren Verschlechterung durch

bekannte Nebenwirkungen zu erwarten wäre, und nach Alter, Allgemeinzustand und zu erwartender Überlebenszeit, um die Therapieintensität an diese Gegebenheiten anzupassen. In der größten Studie wurde die Kombination von **Pixantrone** und **Rituximab** gegen **Gemcitabin** und **Rituximab** prospektiv randomisiert geprüft [602]. Diese Arbeit bietet einen Anhalt, welche Ergebnisse mit diesem palliativen Ansatz zu erwarten sind. Insgesamt wurden 312 Patient*innen randomisiert (mittleres Alter 73 Jahre). Das mediane PFS betrug 7,3 Monate mit Pixantron + Rituximab (PIX + R) und 6,3 Monate mit Gemcitabin + Rituximab. Das mediane OS betrug 13,3 Monate mit PIX + R und 19,6 Monate mit GEM + R. Die ORR betrug 61,9% bzw. 43,9% und die CR-Rate 35,5% bzw. 21,7%. **Bendamustin in der Kombination mit Rituximab** erscheint im indirekten Vergleich etwas weniger effektiv [572]. In einer Phase II Studie betrug die ORR 45,8% (CR Rate 15,3%, PR Rate 30,5%). Das mediane PFS lag bei 3,6 Monaten. Zu den hämatologischen Toxizitäten der Grade 3 oder 4 gehörten Neutropenie (36 %), Leukopenie (29 %), Thrombozytopenie (22 %) und Anämie (12 %). Die Toxizität ist abhängig von der Dosierung, die hier bei 120 mg/m²/d an 2 Tagen lag. Die Möglichkeit einer geringeren Dosierung von 90 mg/m²/d ist in palliativer Intention zu bedenken.

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

Ebenfalls tendenziell beim non-GCB DLBCL etwas wirksamer als beim GCB-type scheint **Lenalidomid** zu sein. In einer randomisierten Studie erhielten 102 DLBCL-Patient*innen (nach IHC: non-GCB, n = 54; GCB, n = 48) 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 rezidivierte 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 Gesamtansprechraten (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 rezidiviertem 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/>

AHS, 2025 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Lymphoma; Version 20

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft teilweise zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **unklar**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft teilweise zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**
A formal review of the guideline will be conducted in 2027

Recherche/Suchzeitraum:

Medical journal articles were searched using Medline (1950 to October Week 1, 2015), EMBASE (1980 to October Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews (3rd Quarter, 2015), and PubMed electronic databases. An updated review of the relevant existing practice guidelines for lymphoma was also conducted by accessing the websites of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), the British Columbia Cancer Agency (BCCA), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the British Committee for Standards in Haematology.

LoE

Table 3. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	<ul style="list-style-type: none"> small RCTs phase II RCTs large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	<ul style="list-style-type: none"> prospective cohort studies post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	<ul style="list-style-type: none"> retrospective cohort studies case-control studies instrument validation studies (<i>note</i>: could be level III, based on size of population, methods)
V	<ul style="list-style-type: none"> studies without a control group case reports expert opinions review articles or narrative reviews Delphi studies cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

GoR

Table 4. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Treatment of Relapsed/Refractory DLBCL

Approach to R/R DLBCL patients fit for intensive therapy:

- Relapsed/Refractory DLBCL <12 months from completion of R-CHOP chemotherapy: patients should be referred for CAR T-cell therapy as second line therapy*
 - Phase III trials with axi-cel and liso-cel as second line therapy compared to the standard salvage chemotherapy approach in patients with poor prognosis relapsed/refractory DLBCL <12 months from RCHOP chemotherapy have demonstrated superior event-free survival, progression-free survival, and overall survival outcomes with 2L CAR-T.^{72,73}
- Relapsed DLBCL >12 months from completion of RCHOP chemotherapy – Patients should be offered salvage platinum-containing chemotherapy followed by high dose chemotherapy (HDCT) and autologous stem cell transplantation in chemo-sensitive patients*
 - All patients, ECOG 0-2, with adequate organ function and absence of active infections with relapsed disease >12 months after initial RCHOP chemotherapy should be referred to the HSCT program as soon as possible.
 - Consider RDICEP over RGDP as the preferred salvage in this population^{74,75}
 - Potential transplant candidates should receive rituximab with salvage chemotherapy to maximize the chance of response, and *in-vivo* purge blood of tumour cells
- Relapsed/Refractory DLBCL after two or more lines of therapy*

Any fit r/r DLBCL patient who has not received CAR-T in second-line should be considered for 3rd line CAR-T cell therapy. Phase II trials of axi-cel, tisa-cel, and liso-cel demonstrates CR rates 40-56% with long-term PFS rates in the range of 30-40%. The main toxicities of these therapies are cytokine release syndrome, neurotoxicity, cytopenias, and B-cell aplasia/hypogammaglobulinemia and as such this therapy is be administered only at centers approved for cellular therapy treatments. Patients who have previously received or are unable to receive CAR-T should be considered for therapy with bispecific antibodies (glofitamab or epcoritamab) or other palliative therapies

Referenzen:

72. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucelel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. Feb 17 2022;386(7):640-654. doi:10.1056/NEJMoa2116133
73. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucelel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. Jul 13 2023;389(2):148-157. doi:10.1056/NEJMoa2301665
74. Vijay A, Duan Q, Henning JW, et al. High dose salvage therapy with dose intensive cyclophosphamide, etoposide and cisplatin may increase transplant rates for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. Dec 2013;54(12):2620-6. doi:10.3109/10428194.2013.783211
75. Stewart DA, Kuruvilla J, Lee D, et al. Canadian cancer trials group LY.17: A randomized phase II study evaluating novel salvage therapy pre-autologous stem cell transplant in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma-outcome of rituximab-dose-intensive cyclophosphamide, etoposide, cisplatin (R-DICEP) versus R-GDP. *Br J Haematol*. May 27 2024;doi:10.1111/bjh.19555

Patients unfit for intensive therapy:

1. R-GemOx is the preferred second-line treatment because it is a well-established outpatient platinum-based regimen that is better tolerated in older patients than other regimens such as GDP, DHAP, or ICE, although it is associated with significant myelosuppression.
2. Once funded, epcoritamab and glofitamab are recommended for patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma after ≥ 2 lines of therapy who have already received or are unable to receive CAR-T cell therapy. Polatuzumab, bendamustine, and rituximab can also be considered for second or later relapses, and for patients who are unfit for, or intolerant of, R-GemOx or bispecific antibodies. Patients should have reasonable performance status (ECOG 0-2) and adequate hematologic function to be expected to benefit from and tolerate polatuzumab with BR. Tafasitamab-lenalidomide is not approved or funded in Alberta. Bendamustine and tafasitamab should be avoided in patients planned to receive CAR-T cell therapy due to the respective risks of lymphodepletion and CD19 downregulation.
3. Some palliative patients at or beyond second relapse may have symptomatic benefit from prednisone alone, or low dose daily oral chemotherapy with chlorambucil 0.1mg/kg/day or etoposide 50mg/day, or combination oral therapy such as PEPC. Involved field radiotherapy (IFRT) to symptomatic sites or localized relapses may also benefit these palliative patients. Addressing goals of care and ensuring timely integration of palliative

Hematopoietic Cell Transplantation and Cell Therapy for Lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma

- Consolidative ASCT may be considered for high-risk patients with DLBCL responding to first-line therapy, such as those with (1) high IPI score 4-5 and partial metabolic response on interim PET or (2) high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements with IPI score 2-5¹⁻⁵. This practice will require re-evaluation once second-line CAR-T cell therapy and novel first-line therapies are available.

- Once funded, second-line CAR-T cell therapy is recommended for eligible patients with DLBCL refractory to or relapsing within 12 months of completion of first-line chemoimmunotherapy⁶⁻⁹
- ASCT is recommended for eligible patients with chemosensitive relapse of DLBCL occurring >12 months after completion of first-line chemoimmunotherapy¹⁰. Examples of appropriate salvage regimens before ASCT include R-DICEP, R-GDP, R-DHAP, or R-ICE¹¹⁻¹⁵.
- Third-line CAR-T cell therapy is recommended for patients with relapsed/refractory DLBCL after >2 lines of therapy who have not previously received CAR-T cell therapy¹⁶⁻¹⁹.
- Allogeneic HCT is rarely performed for DLBCL but may be considered for fit, motivated patients who relapse after CAR-T cell therapy and achieve an adequate response to pre-transplant therapy^{20, 21}

Referenzen

1. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. Oct 2013;369(18):1681-90.
2. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol*. Jul 10 2017;35(20):2260-2267.
3. Puckrin R, Sterrett R, Chua N, Owen C, Duggan P, Shafey M, et al. Consolidative Autotransplantation Achieves High Cure Rates in Adverse-Risk Large B Cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther*. Dec 2023;29(12):763.e1-763.e5.
4. Puckrin R, Sterrett R, Shafey M, Chua N, Stewart D. Favorable Outcomes with R-CHOP Induction and Consolidative Autologous Stem Cell Transplantation for Double-Hit Lymphoma. *Transplant Cell Ther*. Nov 2022;28(11):762.e1-762.e4.
5. Stewart DA, Bahlis N, Valentine K, Balogh A, Savoie L, Morris DG, et al. Upfront double high-dose chemotherapy with DICEP followed by BEAM and autologous stem cell transplantation for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. Jun 15 2006;107(12):4623-7.
6. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. Dec 11 2021;
7. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. Jun 05 2023;
8. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, 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. *Lancet*. 06 18 2022;399(10343):2294-2308.
9. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. Apr 06 2023;141(14):1675-1684.
10. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. Dec 07 1995;333(23):1540-5.
11. Stewart D, Shepherd L, Dubebout J, Larouche J, Chua N, Baetz T, et al. Canadian Cancer Trials Group (CCTG) LY. 17: A Randomized Phase II Study Evaluating Novel Salvage Therapy Pre-Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (RR-DLBCL)-Outcome of Rituximab-Dose-Intensive Cyclophosphamide, Etoposide, Cisplatin (R-DICEP) Versus R-GDP. *Blood*. 2022;140(Supplement 1)::3734-6.
12. Vijay A, Duan Q, Henning JW, Duggan P, Daly A, Shafey M, et al. High dose salvage therapy with dose intensive cyclophosphamide, etoposide and cisplatin may increase transplant rates for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. Dec 2013;54(12):2620-6.
13. 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*. Nov 01 2014;32(31):3490-6.
14. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshtna KM, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. Feb 10 2017;35(5):544-551.

15. 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.* Sep 20 2010;28(27):4184-90.
16. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucl CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 12 28 2017;377(26):2531-2544.
17. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucl in refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* May 11 2023;141(19):2307-2315.
18. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucl in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 01 03 2019;380(1):45-56.
19. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucl for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 09 19 2020;396(10254):839-852.7. www.ahs.ca/guru
20. Zurko J, Ramdial J, Shadman M, Ahmed S, Szabo A, Iovino L, et al. Allogeneic transplant following CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma. *Haematologica.* Jan 01 2023;108(1):98-109.
21. Hamadani M, Gopal AK, Pasquini M, Kim S, Qiu X, Ahmed S, et al. Allogeneic transplant and CAR-T therapy after autologous transplant failure in DLBCL: a noncomparative cohort analysis. *Blood Adv.* Jan 25 2022;6(2):486-494.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 25.03.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Lymphoma, B-Cell" [mj]] OR [mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	(diffuse NEXT large NEXT cell NEXT lymphoma*):ti,ab,kw
3	((("b-cell" OR bcell OR "high-grade" OR highgrade OR "double-hit" OR "triple-hit" OR aggressive OR Burkitt*) AND lymphoma*):ti,ab,kw
4	((histiocytic OR "large lymphoid") AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(DLBCL OR BCL OR LBCL OR HGBCL OR HGBL):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-rich" AND lymphoma*)):ti,ab,kw
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	#12 with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to present, in Cochrane Reviews
14	#12 with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present, in Cochrane Reviews
15	#13 NOT #14

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 25.03.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

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

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

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

#	Suchschritt
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] AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
14	(#13) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
16	(#12) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] 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"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
17	(#16) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])

#	Suchschritt
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#19) NOT (#15)
21	(#20) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	#20 NOT #21

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.03.2025

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

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS)**. Lymphoma; version 20 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2025. [Zugriff: 26.03.2025]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
2. **Asghar K, Zafar M, Holland E, Abduljabbar AB, Albagoush SA, Asghar N, et al.** A systematic review and meta-analysis on utilizing anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy as a second-line treatment for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Front Oncol* 2024;14:1407001.
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: 25.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.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: 25.03.2025]. 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. **Saiz LC, Leache L, Gutierrez-Valencia M, Erviti J, Rojas Reyes MX**. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in hematologic malignancies: a living systematic review on comparative studies. *Ther Adv Hematol* 2023;14:20406207231168211.
6. **Yu XJ, Liu C, Hu SZ, Yuan ZY, Ni HY, Sun SJ, et al.** Application of CAR-T cell therapy in B-cell lymphoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Transl Oncol* 2024 [Online ahead of print].

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

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

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