

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Glofitamab (COLUMVI®) in Kombination mit  
Gemcitabin und Oxaliplatin  
Roche Pharma AG*

### **Modul 3 A**

*Erwachsene 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*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 07.05.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	88
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	91
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	93
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	93
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	111
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	114
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	116
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	117
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	117
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	117
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	122

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	122
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	124

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: 5-Jahres-Prävalenz des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016–2018, in Deutschland .....	23
Tabelle 3-2: Inzidenz des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016–2018, in Deutschland.....	24
Tabelle 3-3: Ergebnisse der Literatursuche zur Therapierate beim 1L DLBCL.....	28
Tabelle 3-4: Verwendete Studien zur Berechnung der Transplantationsrate bei Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie.....	30
Tabelle 3-5: Wahrscheinlichkeit für eine CAR-T-Zelltherapie (nicht) in Frage zu kommen..	31
Tabelle 3-6: Tabellarische Übersicht über die Modellschritte .....	33
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Glofit-GemOx geeignet sind, Prognose für 2025 .....	36
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der GKV-Patienten in der Zielpopulation bis 2030 .....	38
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	75
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	78
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	86
Tabelle 3-18: Prämedikation vor der Infusion von COLUMVI® .....	94
Tabelle 3-19: Dosissteigerungsschema für COLUMVI® in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL.....	95
Tabelle 3-20: ASTCT-Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS.....	97
Tabelle 3-21: ICANS-Einstufung und Behandlungsleitfaden.....	99
Tabelle 3-22: Verdünnung von COLUMVI® für die Infusion.....	110
Tabelle 3-23: Zulassung unter "Besondere Bedingungen" - Maßnahmen.....	113

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	114
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	118
Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet .....	123

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.....	26

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).*

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1L	Erste Therapielinie
2L	Zweite Therapielinie
3L+	Dritte und spätere Therapielinie
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Unterscheidungsgruppen Antigen (Cluster of differentiation antigen)
cm	Zentimeter
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine clearance)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome)
CYP450	Cytochrom-P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Glofit-GemOx	Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HD	Hochdosistherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMRN	Haematological Malignancy Research Network
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune

	effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICD	International Classification of Diseases
ICE	Immuneffektorzellen-assoziierte Enzephalopathie
IgG	Immunglobulin G
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LDH	Lactatdehydrogenase
m	Männlich
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing authorisation holder)
mg	Milligramm
min	Minute
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
n	Anzahl der Patienten
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert (Not otherwise specified)
O-DHAP	Ofatumumab in Kombination mit Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
PBRER	Regelmäßiger Bericht zur Nutzen-Risiko-Bewertung (Periodic benefit risk evaluation report)
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PK	Pharmakokinetik
Pola-BR	Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab
PP	Polypropylen
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic safety

	update report)
PUR	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
R-GemOx	Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
R-DHAP	Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin
R-GDP	Rituximab in Kombination mit Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin
R-ICE	Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Etoposid und Carboplatin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
R/R	Rezidiert/refraktär
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
Tafa-Len	Tafasitamab, Lenalidomid
TLS	Tumorlyse-Syndrom
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
w	Weiblich
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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 AM-NutzenV 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

„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 (1).“ Das Anwendungsgebiet umfasst folgende Patientenpopulationen:

- 2L DLBCL chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-ja: Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind,
- 2L DLBCL CAR-T-nein: Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind,
- 3L+ DLBCL CAR-T-ja: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind,
- 3L+ DLBCL CAR-T-nein: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind.

Das Dossier bezieht sich für diese vier Patientenpopulationen auf folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT):

- 2L DLBCL CAR-T-ja:
  - Axicabtagen ciloleucel *oder*
  - Lisocabtagen maraleucel
  
- 2L DLBCL CAR-T-nein:
  - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) *oder*
  - Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)
  
- 3L+ DLBCL CAR-T-ja:
  - Axicabtagen ciloleucel *oder*
  - Lisocabtagen maraleucel *oder*
  - Tisagenlecleucel
  
- 3L+ DLBCL CAR-T-nein: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:
  - Epcoritamab *oder*
  - Glofitamab Monotherapie *oder*
  - Loncastuximab tesirin *oder*
  - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) *oder*
  - Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs (2021-B-159) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 30. Juli 2021 zur Therapie des DLBCL durch Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (Glofit-GemOx) wurde folgende Vergleichstherapie im Indikationsgebiet zweite Therapielinie (2L) sowie dritte und spätere Therapielinie (3L+) DLBCL bei Patienten, für die eine autologe Stammzelltransplantation (SZT) nicht in Frage

kommt, genannt (2): „Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.“

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da sich aufgrund zahlreicher neuer Therapieoptionen für DLBCL Patienten, die Therapielandschaft in den letzten Jahren maßgeblich verändert hat, hat Roche eine zVT für die vorliegende Bewertung ausgewählt, die von der im Beratungsgespräch am 30. Juli 2021 festgelegten abweicht (2). Roche folgt dabei dem G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss von Polatuzumab Vedotin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze: rezidivierendes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) vom 20. Juni 2024 hinsichtlich der Unterteilung der Patientenpopulationen des rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach der Anzahl der vorherigen Therapielinien (3). Nach Versagen von zwei oder mehr Therapielinien unterscheidet der G-BA zwischen Patienten, für die eine Therapie mit CAR-T-Zellen in Frage kommt, und solchen, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind (3). Diesem Ansatz folgend wird in der Therapie „erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS, *not otherwise specified*), die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet sind.“ nach Versagen einer Linie systemischer Therapie analog zu den Onkopedia Leitlinien unterschieden, ob die Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommen (4). Dabei ist zu beachten, dass die Unterscheidung zwischen Patienten, die für eine Hochdosistherapie (HD) geeignet sind, und solchen, die nicht geeignet sind, nicht übertragbar darauf ist, ob die Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind (3).

Für die Patientenpopulationen 2L und 3L+ DLBCL ergeben sich aus dem Zulassungsstatus sowie den Empfehlungen in aktuellen Leitlinien verschiedene Behandlungsoptionen, wobei ein klarer Standard nicht definiert ist. Vielmehr müssen hier patientenindividuell Entscheidungen in Abhängigkeit der Vortherapie, der Biologie der Erkrankung, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes des Patienten getroffen werden (5).

Die folgenden Wirkstoffe sind für die Behandlung des rezidivierenden oder refraktären (R/R) DLBCL zugelassen: Epcoritamab, Glofitamab, Loncastuximab tesirin, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid (Tafa-Len), Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison (R-CHOP), Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR), Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen ciloleucel und Tisagenlecleucel auf (3). Dabei sind manche Wirkstoffe erst ab einer bestimmten Therapielinie

zugelassen. Bei der Therapie des R/R DLBCL steht als nichtmedikamentöse Behandlungsoption die Strahlentherapie zur Verfügung. Allerdings stellt die Bestrahlung laut Leitlinien keine vergleichbare Therapie für Patienten ab dem zweiten Rezidiv dar (4). Die Bestrahlung zählt damit nicht zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet. Für eine Zweckmäßigkeit sind der Nutzen und das angestrebte Therapieziel mit dem Arzneimittel entscheidend. Die lokale Strahlentherapie wird laut Leitlinien als Konsolidation bei Patienten mit einem PET-positiven Restbefall im Anschluss an die Erstlinientherapie empfohlen. Im Vergleich zu anderen Therapieansätzen zielt sie nicht auf eine kurative Behandlung oder eine langfristige Verbesserung des Krankheitszustandes ab (4, 5). Damit kann die Bestrahlung nicht mit den weiteren genannten Optionen verglichen werden und erfüllt nicht die Kriterien zur Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet.

Für die folgenden Wirkstoffe wurde eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens durch den G-BA durchgeführt:

- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 16. November 2023)
- Axicabtagen ciloleucel (Beschlüsse vom 21. Dezember 2023 und 19. Dezember 2024)
- Glofitamab (Beschluss vom 1. Februar 2024)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 15. Februar 2024)
- Epcoritamab (Beschluss vom 17. April 2025)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. Juni 2024) (6–14).

Die zVT soll Therapien umfassen, die die Versorgungssituation abbilden einschließlich der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln, sofern sie im Anwendungsgebiet zum Therapiestandard gehören (15). Gemäß § 6 (2) Satz 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen (15). Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (4, 5) ergibt sich für Patienten mit 2L und 3L+ DLBCL jeweils die oben genannte zVT (siehe 3.1.1).

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für den Abschnitt 3.1 wurde die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen.

Die Informationen zur zVT wurden den finalen Niederschriften zu Beratungsgesprächen mit dem G-BA vom 30. Juli 2021 mit der Vorgangsnummer 2021-B-159 entnommen (2).

Weitere Ergänzungen zu den zVT erfolgten auf Basis der für den hiesigen Behandlungskontext maßgeblichen deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten“ vom Oktober 2022 und der aktuellen Onkopedia Leitlinie zum DLBCL vom Februar 2024 (4, 5). Des Weiteren wurden für die Festlegung der zVT die Beschlüsse des G-BA zu den folgenden Wirkstoffen herangezogen: Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022), Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023), Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 16. November 2023), Glofitamab (Beschluss vom 1. Februar 2024), Tisagenlecleucel (Beschluss vom 15. Februar 2024), Epcoritamab (Beschluss vom 17. April 2025), Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. Juni 2024), Axicabtagen ciloleucel (Beschlüsse vom 21. Dezember 2023 und 19. Dezember 2024) (6–14).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation COLUMVI®: Stand April 2025. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/Cli ntBin/Dokumente/fddb0dc3-6961-4b57-ae2e-06beb81b8583.pdf> [aufgerufen am: 06.05.2025].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2021-B-159 Glofitamab; 30.7.2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe: Polatuzumab Vedotin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze: rezidivierendes oder refraktäres diffus großzelliges B-ZellLymphom); 20.6.2024.
4. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand Januar 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 10.04.2025].
5. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von

- Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Epcoritamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach  $\geq 2$  Vortherapien); 17.4.2025.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien); 1.2.2024.
  8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien); 2.11.2023.
  9. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); 20.6.2024.
  10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid); 3.3.2022.
  11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär); 19.12.2024.
  12. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); 16.11.2023.
  13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL)); 15.2.2024.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien); 21.12.2023.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv; 2025.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Überblick über die Erkrankung

Das DLBCL zählt zu den reifzelligen lymphatischen Neoplasien und ist durch einen rasch fortschreitenden (aggressiven) Verlauf gekennzeichnet. Das DLBCL betrifft mit einem medianen Alter von 70 Jahren bei Diagnosestellung meist ältere Personen. Die Erkrankung tritt bei Männern geringfügig häufiger auf als bei Frauen (1) (siehe Abschnitt 3.2.3).

#### Klassifikation/Subtypen des DLBCL

Das DLBCL gehört zu den reifen B-Zell-Neoplasien. Das therapeutisch relevante Charakteristikum ist die Expression des Oberflächenantigens CD20. Reife großzellige B-Zell-Lymphome setzen sich nach World Health Organization (WHO)-Klassifikation aus einer heterogenen Gruppe zusammen, die u. a. anhand der Lokalisation, genetischer Aberrationen, der Morphologie sowie dem Immunstatus weiter unterteilt wird (2). Die Subtypen des DLBCL weisen im fortgeschrittenen Stadium vergleichbare klinische Verläufe auf, die geprägt sind von einem raschen Fortschreiten der Erkrankung.

Die Klassifikation hat keine relevante Auswirkung für die klinische Versorgungsrealität und die Therapieempfehlungen in Leitlinien (3). Auch die WHO sieht momentan noch keine

ausreichende Evidenz für zielgerichtete Therapien bzw. Therapieregimen gegen spezifische genetische Variationen.

### **Stadieneinteilung des DLBCL**

Für das DLBCL wird die Stadieneinteilung nach Ann-Arbor verwendet, die auf der Anzahl und Verteilung der Lymphom-Manifestationen sowie der An- oder Abwesenheit von Allgemeinsymptomen basiert (4, 5). Im deutschen Versorgungskontext ergeben sich aus der Unterteilung nach Stadien keine Konsequenzen für die Therapie des DLBCL (3).

### **Ursache**

Eine spezifische Ursache lässt sich beim DLBCL meist nicht identifizieren. Assoziationen mit hereditären Immundefizienz-Syndromen, Infektionen (Eppstein-Barr-Virus, Hepatitis-C-Virus, Humanes Immundefizienz-Virus [HIV]), Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus Erythematoses), Immunsuppressiva, Zytostatika, Herbiziden und organischen Lösungsmitteln sind beschrieben (6).

### **Klinisches Bild**

Die Symptomatik des DLBCL ist variabel und wird im Einzelfall durch dessen Lokalisation bestimmt. Die Patienten werden aufgrund unspezifischer Symptome und eines oder mehrerer rasch wachsender Lymphknoten auffällig. Das DLBCL kann auch extralymphatische Organe, wie den Magen-Darm-Trakt, das zentrale Nervensystem, Leber, Knochen, Hoden, Niere und andere Organe betreffen.

Durch das Wachstum des Lymphoms können anatomische Strukturen verdrängt werden, so dass einige Patienten ein Druckgefühl und/oder Schmerzen empfinden. Infolge der Kompression können Schäden an Organen und Nerven oder Flüssigkeitsansammlungen auftreten. Neben möglichen Symptomen, die auf die primären und sekundären Manifestationen des DLBCL zurückzuführen sind, treten bei etwa einem Drittel der Patienten allgemeine und unspezifische Symptome auf (7, 8). Hierzu gehören eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Erschöpfung, Appetitverlust und Infektanfälligkeit und/oder sog. B-Symptome (Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber ohne Infektion). Das DLBCL wird meist erst in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium diagnostiziert. Nur bei etwa 20 % der Patienten wird die Diagnose in einem frühen Stadium gestellt (8). Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Aus der medizinischen Literatur sind nur Einzelfälle von spontanen Remissionen beschrieben (9).

### **Prognostische Faktoren beim DLBCL**

Der etablierte prognostische Score für das nicht vorbehandelte DLBCL ist der Internationale Prognostische Index (IPI), der die Faktoren Alter ( $\leq 60$  vs.  $> 60$  Jahre), Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 0–1 vs.  $\geq 2$ ), Anzahl extralymphatischer Manifestationen (0–1 vs.  $\geq 2$ ), Lactatdehydrogenase (LDH)-Wert ( $\leq$  obere Normgrenze vs.  $>$  obere Normgrenze) und Krankheitsstadium bei Diagnosestellung (Ann-Arbor-Stadium I, II vs. III, IV) berücksichtigt (10). Anhand des IPI werden nicht vorbehandelte Patienten in vier Risikokategorien ( $\leq 1$ =niedriges Risiko, 2=niedrig-intermediäres, 3=hoch-

intermediäres Risiko, 4–5=hohes Risiko) eingeteilt, die sich hinsichtlich des 5-Jahresüberlebens deutlich unterscheiden. Eine Weiterentwicklung stellt die altersadjustierte Version dar (age-adjusted IPI) (10–12), die auf die Faktoren Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und LDH-Wert reduziert ist. Daraus identifizieren sich drei Risikogruppen ( $\leq 1$ =niedrig-intermediäres Risiko, 2=hoch-intermediäres Risiko, 3=hohes Risiko), welche eine Überlebensprognose unabhängig vom Alter erlauben. Weitere prognostische Faktoren beim neu diagnostizierten DLBCL, die in der Literatur diskutiert werden, beinhalten charakteristische genetische Veränderungen (Translokationen oder Überexpression von MYC, BCL-2, BCL-6), einen großzelligen (konkordanten) Knochenmarksbefall, sehr große Lymphknoten-Manifestationen („Bulky disease“  $\geq 7,5$  Zentimeter [cm]) und das Vorliegen der immunoblastischen Variante (5, 13).

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für Glofit-GemOx ergibt sich aus der 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 (14).“ Daraus folgt, dass folgende Patientengruppen im Anwendungsgebiet eingeschlossen sind:

Patienten mit R/R DLBCL NOS

- 2L DLBCL CAR-T-ja: Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind,
- 2L DLBCL CAR-T-nein: Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind,
- 3L+ DLBCL CAR-T-ja: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind,
- 3L+ DLBCL CAR-T-nein: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### **Erstlinientherapie**

Die Erstlinientherapie des DLBCL folgt einer kurativen Intention. Als Standard gilt eine systemische Kombinationstherapie. Empfohlen wird entweder die reine Chemoimmuntherapie mit dem gegen CD20 gerichteten Antikörper R-CHOP, sowie R-CHOP ähnliche Protokolle, oder eine Kombinationstherapie mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (5). Die systemische Primärtherapie kann durch eine gezielte Bestrahlung (residueller) Lymphom-Manifestationen ergänzt werden. Mit diesen Ansätzen können für ca. 70 % der Patienten Rezidive verhindert werden, und damit der Weg der Heilung eingeschlagen werden (15). Patienten, welche nicht erfolgreich auf die Primärtherapie ansprechen und rezidivieren, haben eine deutlich schlechtere Prognose (16, 17). Das Verhindern eines Rezidivs durch eine möglichst gute und lange wirksame Erstlinientherapie (mit hoher Ansprechrates und langer progressionsfreier Überlebenszeit) ist oberstes Therapieziel.

### **Zweitlinientherapie**

Das Scheitern der kurativen Primärtherapie stellt für Patienten in mehrfacher Hinsicht einen schweren Rückschlag dar. Es handelt sich um ein psychisch außerordentlich einschneidendes Erlebnis und eine Folgetherapie muss unverzüglich eingeleitet werden. Bei Versagen der Primärtherapie oder Auftreten eines Rezidivs ist das Therapieziel in Abhängigkeit von der Konstitution der Patienten eine langanhaltende Remission bis hin zu einer Kuration. Die Therapieentscheidung in der Behandlung des ersten Rezidivs wird maßgeblich von der Eignung der Patienten für eine Hochdosistherapie (HD) bzw. für eine CAR-T-Zelltherapie abhängig gemacht (3). Zudem ist der Zeitpunkt des Rezidivs ein wesentlicher prognostischer Faktor, der die weitere Therapieentscheidung beeinflusst. Für Patienten, welche für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind und die refraktär auf die Erstlinientherapie sind sowie binnen zwölf Monaten nach Abschluss der Primärtherapie rezidivieren, ist eine CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel angezeigt. Für Patienten, welche hochdosisfähig sind und später rezidivieren, wird die autologe SZT mit vorhergehender Induktionstherapie empfohlen. Es ist zu beachten, dass Patienten, die nicht für eine HD, bzw. eine SZT geeignet sind, aufgrund der geringeren Toxizität trotzdem eine CAR-T-Zelltherapie erhalten können (18, 19). Für Patienten, welche sich im ersten Rezidiv weder für eine HD noch eine CAR-T-Zelltherapie eignen, stehen Kombinationstherapien zur Verfügung mit der Aussicht auf eine langanhaltende Remission. Zur Auswahl stehen neben weniger intensiven Immunchemo-therapiekombinationen (z. B. Rituximab + Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx), BR) weitere Therapieansätze. Bei den weiteren Therapieansätzen handelt es sich um Pola-BR und Tafa-Len (3, 5). Durch die weiteren Therapieansätze des gegen CD79b gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Polatuzumab Vedotin und des gegen CD19 gerichteten Antikörpers Tafasitamab können die möglichen Nachteile in der Verträglichkeit von Polychemotherapien verhindert werden. Die bisherigen Behandlungserfolge sind zwar vielversprechend, dennoch besteht nach wie vor ein erhöhtes Rezidivrisiko, insbesondere bei Patienten die nicht für eine SZT geeignet sind. Deswegen ist die Entwicklung neuartiger Therapiestrategien unerlässlich, um eine dauerhafte Krankheitskontrolle bei dieser Patientengruppe zu erzielen.

### **Dritte und weitere Therapielinien**

Bei der Behandlung von Patienten mit mindestens zwei Vortherapien ist das Therapieansprechen auf unterschiedliche Therapien sehr heterogen. Unter Therapien, welche im ersten Rezidiv als kurativ gelten, kann es in späteren Therapielinien sehr rasch zum Progress kommen. Hingegen können Therapien, welche als vermeintlich palliative Optionen im ersten Rezidiv eingeordnet werden, bei Patienten jenseits der Zweitlinientherapie zu sehr lang anhaltenden Remissionen führen (3). Die Wahl der Therapie ist im individuellen Fall abzuwägen. Ausgewählten CAR-T-fähigen Patienten, die aufgrund eines Frührezidives eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, steht eine allogene SZT als kurativer Ansatz zur Verfügung. Alle anderen Patienten können nach der CAR-T-Zelltherapie als Zweitlinie mit Epcoritamab oder Glofitamab weiterbehandelt werden (5). CAR-T-fähige Patienten mit einem Spätrezidiv können mit Axicabtagen ciloleucel, Tisagenlecleucel oder Lisocabtagen maraleucel behandelt werden, die auch in der dritten Linie ein gesichertes kuratives Potential aufweisen (5). Als weitere Vertreter der Klasse der T-Zell vermittelten Therapien stehen neben den CAR-T-Zelltherapien bispezifische Antikörper als Monotherapien zur Verfügung. Die bispezifischen Antikörper Glofitamab oder Epcoritamab führen zu sehr guten und langanhaltenden Remissionen. Darüber hinaus bleiben nur noch Behandlungsoptionen im Sinne einer palliativen Therapie, welche zu einem überwiegenden Teil Chemotherapeutikahaltige Regime darstellen (5). Weitere Therapiekonzepte, wie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Pola-BR, die Kombination aus Tafa-Len oder das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab tesirin können teilweise die additiven Toxizitäten, wie sie durch reine Polychemotherapien ausgelöst werden, verringern. Jedoch ist das Rezidivrisiko weiterhin hoch und neue Therapieansätze sind notwendig, um langanhaltende Remissionen für dieses stark vorbehandelte Patientenkollektiv zu erzielen.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs**

Der erste wichtige Schritt für eine erfolgreiche Therapie des aggressiven Lymphoms ist das Erreichen einer kompletten Remission durch die Therapie. Dadurch haben die Patienten die Chance auf ein verlängertes Überleben sowie auf eine langanhaltende Krankheitsfreiheit. Zudem sind bei der Behandlung dieser stark vorbehandelten Patienten die Therapielast sowie additive Therapietoxizitäten zu begrenzen. Insbesondere bei Patienten mit R/R DLBCL NOS, welche nicht für eine SZT geeignet sind, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an Wirkstoffen, die kuratives Potential haben.

Mit dem volllängen humanisierten bispezifischen anti-CD3/CD20-Antikörper Glofit-GemOx steht Patienten mit R/R DLBCL NOS ein neuer Therapieansatz zur Verfügung, der erstmalig in dieser Indikation Anwendung findet. In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie STARGLO (GO41944) wurde Glofit-GemOx zur Behandlung des R/R DLBCL NOS untersucht. In STARGLO waren Patienten eingeschlossen, die schon vorher mindestens eine Therapie erhalten hatten. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten wurde bereits mit Chemotherapie und/oder Anti-CD20 monoklonaler Antikörper Therapie vorbehandelt. Die Studienpopulation schließt einen hohen Anteil an Patienten mit Refraktärität auf die Vortherapie inklusive Refraktärität auf die Erstlinientherapie ein und trifft damit ein Patientenbild, welches einen hohen therapeutischen Bedarf aufweist. Glofit-GemOx besitzt

sowohl für Patienten in der 2L als auch in der 3L+ einen statistisch signifikanten Vorteil beim Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Glofit-GemOx reduziert das Sterberisiko und stellt für die Patienten damit eine bedeutende Therapieoption dar.

Glofit-GemOx wird über einen begrenzten Therapiezeitraum verteilt auf acht Zyklen gefolgt von vier Zyklen Glofitamab als Monotherapie verabreicht und zeigt ein im Kontext der kurativen Therapiesituation und der Schwere der Erkrankung akzeptables Verträglichkeitsprofil bei einer für das Krankheitsbild akzeptablen gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils refraktärer Patienten, die nicht für eine SZT geeignet sind, erzielt die Therapie mit Glofit-GemOx hohe Ansprechraten und einen signifikanten Vorteil beim Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Zusammenfassend steht mit Glofit-GemOx für Patienten mit R/R DLBCL NOS, die nicht für eine SZT geeignet sind eine neue und hochwirksame Therapie zur Verfügung, die kuratives Potential in dieser Patientenpopulation hat.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Das Anwendungsgebiet von Glofitamab ist im vorliegenden Dossier wie folgt definiert:

„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 (14)“.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit DLBCL (International Classification of Diseases [ICD]-10 C83.3) nach Versagen einer Erstlinientherapie oder nach Versagen von mindestens zwei vorherigen Therapielinien (=Zielpopulation). Hochdosisfähige Patienten, die für eine autologe SZT geeignet sind, sind von der Zielpopulation ausgeschlossen.

Alle Zahlen, die im folgenden Kapitel gezeigt werden, und die nicht direkt der referenzierten Literatur entnommen werden konnten, wurden eigens berechnet und sind in einer Excel als

Quelle hinterlegt (18). Zur besseren Lesbarkeit wurden die in den Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 berichteten Anteilswerte auf eine Nachkommastelle, die Patientenzahlen auf ganze Zahlen gerundet dargestellt. Im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wurde jedoch mit exakten Zahlen gerechnet.

### Prävalenz

Daten zur Prävalenz des DLBCL (ICD-10 C83.3) stellte das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Institut (RKI) auf Anfrage zur Verfügung. Den Angaben des ZfKD zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz des DLBCL (Anzahl der zum Stichtag lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurücklag) im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2018 bei 18 817 (8 544 Frauen und 10 273 Männer) (Datenstand 21.12.2021) (19). In Tabelle 3-1 sind die aktuellen 5-jahresprävalenten Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner) des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, der letzten drei verfügbaren Jahre 2016 bis 2018 dargestellt.

Tabelle 3-1: 5-Jahres-Prävalenz des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016–2018, in Deutschland

Alter von...bis... in Jahren	Kennzahlen	2016		2017		2018	
		w	m	w	m	w	m
0–44	5-Jahres- Prävalenz  Fallzahlen	404	710	414	707	399	707
45–54		581	926	587	956	563	919
55–64		1 124	1 510	1 140	1 531	1 125	1 605
65–74		1 887	2 330	1 874	2 373	1 838	2 351
75+		4 287	4 174	4 462	4 556	4 620	4 690
0–75+		8 284	9 650	8 477	10 123	8 544	10 273
0–44	5-Jahres- Prävalenz  Raten (je 100 000 Einwohner)	2,1	3,4	2,1	3,4	2,0	3,4
45–54		8,8	13,7	9,1	14,5	9,0	14,4
55–64		19,5	26,9	19,4	26,6	18,7	27,2
65–74		43,4	59,6	43,0	60,6	41,7	59,5
75+		78,0	114,3	80,0	121,2	82,3	122,8
0–75+		19,8	23,8	20,2	24,8	20,3	25,1

Quelle: ZfKD (19) (Datenstand 21.12.2021)  
Abkürzungen: w: weiblich; m: männlich

### Inzidenz

Die geschlechtsspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz des DLBCL in Deutschland stellte ebenfalls das ZfKD auf Anfrage zur Verfügung: Im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2018 waren 6 279 Personen (2 809 Frauen und 3 470 Männer) neu an einem DLBCL erkrankt (Datenstand 21.12.2021) (19). Für das DLBCL sind die geschlechtsspezifischen inzidenten Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner) der letzten drei verfügbaren Jahre 2016 bis 2018

in Tabelle 3-2 dargestellt. Bezogen auf die mittleren Fallzahlen in diesem Zeitraum machte das DLBCL 33,2 % (6 307/19 003) aller Neuerkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), wie von der Datenbank des ZfKD ausgewiesen, aus (Datenstand 05.09.2024) (20).

Tabelle 3-2: Inzidenz des DLBCL, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner), der Jahre 2016–2018, in Deutschland

Alter von...bis in Jahren	Kennzahlen	2016		2017		2018	
		w	m	w	m	w	m
0–44	Inzidenz Fallzahlen	157	302	164	255	145	258
45–54		223	333	225	353	194	326
55–64		420	541	401	533	389	615
65–74		686	811	683	848	636	862
75+		1 418	1 420	1 403	1 470	1 446	1 410
0–75+		2 903	3 407	2 875	3 458	2 809	3 470
0–44	Raten (je 100 000 Einwohner)	0,8	1,5	0,8	1,2	0,7	1,2
45–54		3,4	4,9	3,5	5,3	3,1	5,1
55–64		7,3	9,6	6,8	9,3	6,5	10,4
65–74		15,8	20,7	15,7	21,7	14,4	21,8
75+		25,8	38,9	25,1	39,1	25,8	36,9
0–75+		7,0	8,4	6,9	8,5	6,7	8,5

Quelle: ZfKD (19) (Datenstand 21.12.2021)  
Abkürzungen: w: weiblich; m: männlich

Männer erkrankten im betrachteten Zeitraum im Mittel rund 20 % häufiger an einem DLBCL als Frauen. Nach 2016 ging die Zahl der Neuerkrankungen bei den Frauen zurück. Bei den Männern stieg sie eher an. Insgesamt sind die Unterschiede im Trend gering.

### Überleben

Pulte et al. publizierten Daten zum relativen Überleben mit DLBCL aus elf Landeskrebsregistern in Deutschland. Das relative Überleben berücksichtigt im Gegensatz zum absoluten bzw. beobachteten Überleben nur die krankheitsbedingte Mortalität. Fünf Jahre nach Erstdiagnose lebten zwischen 2002 und 2006 noch 57,3 % von n = 9 015 Patienten (21).

### Modellierung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Zur Abschätzung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Zielpopulation) liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Die verfügbaren Daten zur Inzidenz und Prävalenz des DLBCL reichen nur bis 2018. Daher musste eine Prognose bis zum Einreichungsjahr des Dossiers sowie für die fünf darauffolgenden Jahre erstellt werden.

Epidemiologische Modelle können von Inzidenz-, Prävalenz- oder Mortalitätsdaten ausgehen. Obwohl es sich bei einer Zielpopulation prinzipiell um eine Einjahresprävalenz handelt, wurde ein inzidenzbasiertes Modell erstellt, da sich die verfügbaren Daten zu Anteilen von Patienten in der Erst- und Zweitlinientherapie auf die Inzidenz des DLBCL beziehen.

### **Detaillierte Angaben zum epidemiologischen Modell**

Um den demografischen Wandel einer Patientenpopulation zu berücksichtigen, wurden nicht die absoluten (Fallzahlen), sondern die relativen Zahlen (je 100 000 Einwohner) prognostiziert und erst danach in Fallzahlen umgerechnet. Die daran anschließende Schätzung der Patienten, die für bzw. nicht für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, in der zweiten und den nachfolgenden Therapielinien, ergab die Zielpopulation in der vorliegenden Indikation.

Der Modellablauf ist wie folgt:

- 1) Prognose der Inzidenz des DLBCL (je 100 000 Einwohner)
- 2) Umrechnung in Fallzahlen  
Berechnung der Patienten
  - 3) in der 1L DLBCL
  - 4) in der 2L DLBCL
    - a. die für eine SZT (nicht) geeignet sind
    - b. SZT durchgeführt
    - c. die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind
    - d. die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind
  - 5) in der 3L+ DLBCL
    - a. SZT nicht durchgeführt
    - b. R/R nach SZT
    - c. R/R nach systemischer Zweitlinientherapie
    - e. die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind
    - f. die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind

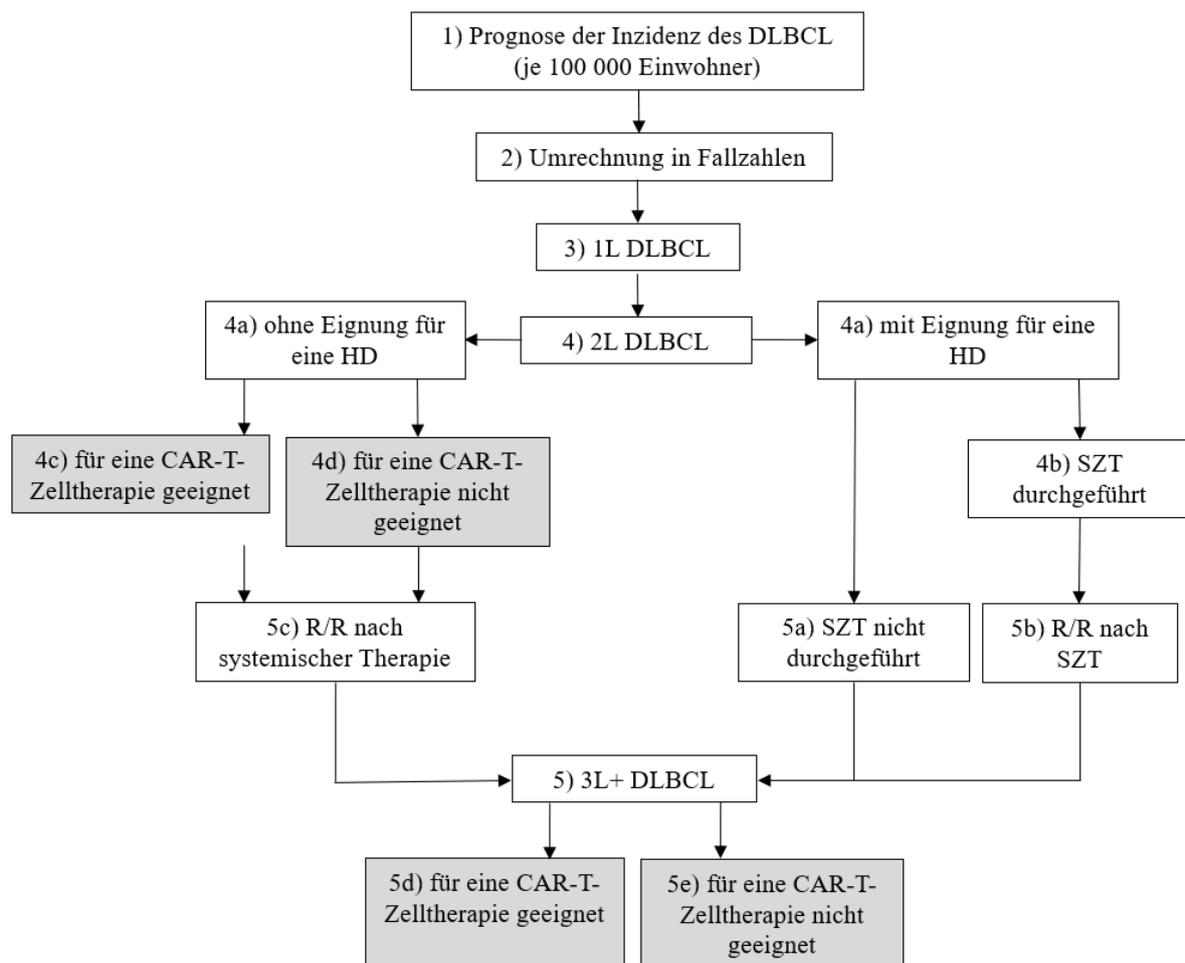


Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.

Nur grauhinterlegte Teilpopulationen sind der Zielpopulation zuzuordnen.

Abkürzungen: 1L: Erste Therapielinie; 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und weitere Therapielinien; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); HD: Hochdosistherapie; R/R: Rezidiert/refraktär; SZT: Stammzelltransplantation

Nachfolgend werden plausibleste Werte geschätzt. Liegen jedoch Unsicherheiten vor, wird versucht, diesen durch die Angabe einer Spanne (Ober- und Untergrenze) Rechnung zu tragen. Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (18).

### Grundsätzliche vereinfachende Modellannahmen

- Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten. Die unter 18-Jährigen konnten bei der Berechnung der Zielpopulation jedoch nicht ausgeschlossen werden, da die vom ZfKD gelieferten epidemiologischen Kennzahlen Kinder und Jugendliche in die Altersgruppe der 0–44-Jährigen miteinschließen.

- Nicht berücksichtigt wurde, dass unter den Fällen mit dem Diagnosecode ICD-10 C83.3 (DLBCL) auch ein geringer Anteil von Fällen mit einem hochmalignen B-Zell-Lymphomen (HGBL) enthalten sein könnte.
- Hochdosisfähige Patienten werden als für eine SZT geeignete Patienten angesehen, bei denen ein Behandlungsversuch mit einer HD und einer SZT erfolgen kann.
- Jenseits der Erstlinientherapie wird eine maximale Therapierate von 100 % angenommen.
- Viert- und Folgetherapielinien sind mangels Verfügbarkeit entsprechender epidemiologischen Daten im vorliegenden Modell nicht gesondert abgebildet.

### ***Erwachsene Patienten mit einem R/R DLBCL, die nicht für eine SZT geeignet sind***

#### *Ad (1) Prognose der Inzidenz des DLBCL*

Die Prognose der Inzidenz des DLBCL erfolgte regressionsanalytisch. Mithilfe einer Joinpoint Regression wurden auf Basis von loglinearen Modellen die aktuellen Trends im Verlauf der Inzidenz (je 100 000 Einwohner) der Jahre 1999 bis 2018, seit der letzten Trendänderung, ermittelt. Die altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Glättungsparameter bzw. mittleren jährlichen prozentualen Änderungen wurden mit der aktuellen Inzidenz (je 100 000 Einwohner) von 2018, nach Altersgruppe und Geschlecht, multipliziert und zu dieser hinzuaddiert, um die Werte des Jahres 2019 zu bestimmen. Analog wurde mit den darauffolgenden Jahren verfahren. Die Schätzung der Parameter erfolgte anhand der Joinpoint Trend Analysis Software, die vom US-amerikanischen National Cancer Institut (NCI) auf dessen Webseite zur Verfügung gestellt und vom RKI sowie vom US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) zur Vorhersage epidemiologischer Kennzahlen verwendet wird (22, 23).

#### *Ad (2) Umrechnung in Fallzahlen*

Die Multiplikation der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenz (je 100 000 Einwohner) mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts, geteilt durch 100 000, ergaben die inzidenten Fallzahlen des DLBCL. Für die Bevölkerungszahlen bis 2023 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand (zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres) herangezogen (24). Für die Bevölkerungszahlen ab 2024 wurde die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) verwendet, die von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung ausgeht. Diese Vorgehensweise folgt dem RKI, wie in seinem aktuellen Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ beschrieben (22, 25).

Somit ergeben sich für das Kalenderjahr 2025 7 486 neuerkrankte Patienten (3 348 Frauen und 4 138 Männer) mit DLBCL in Deutschland.

#### *Ad (3) 1L DLBCL*

Die Standardtherapie in der Erstlinie des DLBCL ist die Chemoimmuntherapie mit R-CHOP. Zur Schätzung des Anteils an Patienten, der nach Diagnose mit einer systemischen Therapie behandelt wird (Therapierate), wurde eine orientierende Literaturrecherche bei EMBASE und

MEDLINE durchgeführt. Als Einschlusskriterium wurde ein Diagnosezeitpunkt nach Einführung von Rituximab im Jahr 2000 in Europa gewählt. Ein weiteres Ausschlusskriterium waren populationsbezogene Studien mit Patienten außerhalb Westeuropas. Die Suchstrategie ist als Quelle hinterlegt (18). Die Ergebnisse der Literatursuche sind in Tabelle 3-3 gezeigt.

Tabelle 3-3: Ergebnisse der Literatursuche zur Therapierate beim 1L DLBCL

<b>Autor Jahr Land</b>	<b>Studien und Studienteilnehmer</b>	<b>Anteil Patienten mit DLBCL und systemischer Erstlinientherapie</b>
<b>Daneels et al. 2022 (26) Belgien</b>	Populationsbezogene Studie mit n = 1 139 Patienten aus dem belgischen Krebsregister mit Diagnose DLBCL in 2013–2015 zur Bestimmung der Therapieregime in der Erstlinienbehandlung	85 % (alle Altersgruppen, n = 1 888) 95 % (< 60 Jahre, n = 1 649) 46 % (≥ 85 Jahre, n = 239)
<b>Kanas et al. 2021 (27) Westeuropa</b>	Populationsbezogene Studie mit Registerdaten und Daten aus Umfragen zur Inzidenz, Prävalenz und Therapierate; n = 26 078 Patienten mit DLBCL kamen in 2020 für eine Erstlinienbehandlung in Frage. Die Patienten stammen aus Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und dem UK	90 % (alle Altersgruppen, n = 23 470)
<b>Smith et al. 2015 (28) UK</b>	Populationsbezogene Kohortenstudie mit n = 2 137 Patienten aus der Region Yorkshire, UK, mit Diagnose DLBCL in 2004–2012 und einem medianen Alter bei Diagnose von 70,2 Jahren; Daten stammen aus dem britischen Haematological Malignancy Research Network (HMRN)	96,3 % (18–54 Jahre, n = 366) 91,2 % (55–64 Jahre, n = 354) 86,8 % (65–74 Jahre, n = 537) 69,9 % (75–84 Jahre, n = 386) 33,3 % (≥ 85 Jahre, n = 66)
<b>Wästerlid et al. 2018 (29) Schweden</b>	Populationsbezogene retrospektive Kohortenstudie mit n = 3 443 Patienten mit Diagnose DLBCL in 2007–2013 und einem medianen Alter bei Diagnose von 70 Jahren; Daten stammen aus dem schwedischen Lymphomregister	98,7 % (18–49 Jahre, n = 394) 98,0 % (50–59 Jahre, n = 347) 95,8 % (60–69 Jahre, n = 762) 90,9 % (70–79 Jahre, n = 790) 47,3 % (80+ Jahre, n = 460)
Abkürzungen: DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); HMRN: Haematological Malignancy Research Network; n: Anzahl der Patienten; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom)		

Aus den altersgruppenspezifischen Anteilen der beiden populationsbezogenen Kohortenstudien von Smith et al. (2015) und Wästerlid et al. (2018) wird die Abhängigkeit der Therapierate vom Alter der Patienten bei Diagnosestellung ersichtlich (28, 29). Daten aus Deutschland sind jedoch nur in der Studie von Kanas et al. (2021) enthalten. Letztere wurden anhand zweier Erhebungswellen in den Jahren 2018 und 2019 gewonnen und gemittelt. Dabei handelt es sich um jährliche Umfragen bei Ärzten, die von Kantar Health (CancerMPact® Treatment Architecture) durchgeführt wurden (27). Denen zufolge begannen 90 % alle Patienten mit DLBCL eine systemische Therapie. Deren Verallgemeinerung auf den deutschen Versorgungsalltag ist jedoch mit Unsicherheit behaftet, da die Umfrage weder als repräsentative bewertet werden kann, noch die Auswertung länderspezifisch erfolgte. Aufgrund von Aktualität und Teilnehmerzahl wurden jedoch schlussendlich die Daten von Kanas et al.

zur Bildung einer Untergrenze herangezogen. Für die Obergrenze wurde eine Therapierate von 100 % gesetzt.

Auf die neuerkrankten Patienten in Berechnungsschritt 2 angewandt, werden im Kalenderjahr 2025 mindestens 6 737 Patienten (3 013 Frauen und 3 724 Männer), höchstens jedoch 7 486 Patienten (3 348 Frauen und 4 138 Männer) mit DLBCL in Deutschland in der Erstlinientherapie behandelt.

#### *Ad (4) 2L DLBCL*

Der S-3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patienten mit einem DLBCL und verwandter Entitäten zufolge kann, mit Verweis auf klinische Studien, von rund 30–40 % Patienten mit primärem Therapieversagen und Rezidiven auszugehen werden. Epidemiologische Studien sind in der Leitlinie nicht aufgeführt. Daher wurden wiederum die Ergebnisse der orientierenden Literaturrecherche in EMBASE und MEDLINE aus Berechnungsschritt 3 herangezogen. Nur die Studie von Kanas et al. (2021) enthielt Angaben zu Patienten aus dem deutschen Versorgungskontext. Derzufolge ist beim DLBCL von einem Anteil von 42,4 % (11 054 ÷ 26 078), bezogen auf die Inzidenz, auszugehen, der sich weder in Remission befindet, noch verstorben ist und für eine Zweitlinientherapie in Frage kommt (27).

Bezogen auf Berechnungsschritt 2, entspricht dies im Kalenderjahr 2025 mindestens 2 856 Patienten (1 277 Frauen und 1 579 Männer), höchstens jedoch 3 173 Patienten (1 419 Frauen und 1 754 Männer) in Deutschland nach Versagen der Primärtherapie beim DLBCL.

#### *Ad (4a) Patienten die für eine SZT (nicht) geeignet sind*

Gemäß DGHO-Leitlinie ist die seit Jahrzehnten etablierte Standardtherapie beim DLBCL bei Rezidiven eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer HD mit SZT. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht, gegeben, dass die Patienten aufgrund von Alter und Komorbiditäten als hochdosisfähig anzusehen sind (5). Einem Review von Gisselbrecht et al. (2018) zufolge liegen die Voraussetzungen jedoch nur in 50 % aller Fälle vor (30).

Auf die Patienten in Berechnungsschritt 4 angewandt, kann somit von mindestens 1 428 Patienten (639 Frauen und 789 Männer), höchstens jedoch 1 587 Patienten (710 Frauen und 877 Männer) in 2025 in Deutschland ausgegangen werden, die sowohl als nicht- bzw. als hochdosisfähig angesehen werden. Letztere sind Kandidaten für eine SZT. Für die nicht-hochdosisfähigen Patienten nach Versagen der Primärtherapie wird eine Indikation für eine systemische Zweitlinientherapie angenommen.

#### *Ad (4b) SZT durchgeführt*

Nicht alle Kandidaten für eine SZT können transplantiert werden. Mögliche Gründe sind fehlendes Ansprechen auf die Induktionstherapie, Therapieabbrüche aufgrund von Toxizität, unzureichende Stammzellmobilisierung, Krankheitsprogression, Verschlechterung des Allgemeinzustands oder weil Patienten keine SZT wünschen. Einer eigenen Schätzung zufolge

beträgt der nach Patienten gewichtete Anteil insgesamt 46,5 %. Die zur Berechnung verwendeten Studien sind in Tabelle 3-4 aufgeführt.

Tabelle 3-4: Verwendete Studien zur Berechnung der Transplantationsrate bei Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie

Autor, Jahr Studiename	Salvage- Therapie	Studien- teilnehmer (n)	Transplan- tationsrate (%)	transplantiert (n)
<b>Gisselbrecht et al. 2010</b> <b>CORAL</b> (31)	R-ICE	202	51,0 %	103
	R-DHAP	194	55,0 %	107
<b>Crump et al. 2014</b> <b>LY.12</b> (32)	(R)-DHAP	304	49,0 %	149
	(R)-GDP	306	52,0 %	159
<b>van Imhoff et al. 2017</b> <b>ORCHARD</b> (33)	R-DHAP	223	37,0 %	83
	O-DHAP	223	33,0 %	74
<b>Nach Patientenzahl gewichteter Anteil aus allen Studien</b>		1 452	46,5 % (675/1 452)	675
Abkürzungen: N:Anzahl der Patienten; (R)-GDP: (Rituximab) in Kombination mit Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin; O-DHAP: Ofatumumab in Kombination mit Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-DHAP: Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-ICE: Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin				

Unter der Annahme, dass 50 % der Patienten, die als hochdosisfähig bzw. als geeignet angesehen werden, kann jedoch nur bei 23,2 % (50 % \* 46,5 %) der Patienten in der 2L DLBCL eine SZT durchgeführt werden.

Auf die Patienten in der 2L DLBCL in Berechnungsschritt 4 angewandt, kann somit von mindestens 664 Patienten (297 Frauen und 367 Männer), höchstens jedoch 738 Patienten (330 Frauen und 408 Männer) in 2025 in Deutschland ausgegangen werden, bei denen eine SZT durchgeführt werden kann.

*Ad (4c) Patienten die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind*

Der Anteil an Patienten, der für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommt, wurde den Publikationen von Hopfinger et al. (2023) (34) und Westin et al. (2022) (35) entnommen. Dort werden 62,9 % bzw. 70 % als geeignet angesehen. Im Umkehrschluss kann somit angenommen werden, dass 30–37,1 % nicht für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Wahrscheinlichkeit für eine CAR-T-Zelltherapie (nicht) in Frage zu kommen

Eignung für	CAR-T-ja	CAR-T-nein
CAR-T (62,9 %) <sup>a</sup>	62,9 % <sup>a</sup>	37,1 % <sup>a</sup>
CAR-T (70 %) <sup>b</sup>	70,0 % <sup>b</sup>	30,0 % <sup>b</sup>

a: Hopfinger et al. (2023) (34)  
b: Westin et al. (2022) (35)  
Abkürzung: CAR: Chimärer Antigenrezeptor

Die Multiplikation einer Unsicherheitsspanne von 62,9–70 % mit den Patienten aus Berechnungsschritt 4a, die nicht für eine SZT geeignet sind, ergaben 898 (62,9 % \* 1 428) (402 Frauen und 496 Männer) bis 1 111 Patienten (70,0 % \* 1 587) (497 Frauen und 614 Männer) für diese Teilpopulation in der 2L DLBCL in 2025 in Deutschland.

*Ad (4d) Patienten die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind*

Im Umkehrschluss kommen 30–37,1 % für eine CAR-T Zelltherapie nicht in Frage (Tabelle 3-5). Angewandt auf die Patienten in Berechnungsschritt 4a, ergibt sich eine Unsicherheitsspanne von 428 (30,0 % \* 1 428) (192 Frauen und 237 Männer) bis 589 Patienten (37,1 % \* 1.587) (263 Frauen und 325 Männer) für diese Teilpopulation in der 2L DLBCL in 2025 in Deutschland.

*Ad (5) 3L+ DLBCL*

Die Patienten aus den nachfolgenden Berechnungsschritten 5a, 5b und 5c ergeben in der Summe diejenigen Patienten mit R/R DLBCL, die für eine Dritt- und Folgetherapie in 2025 in Deutschland geeignet sind.

*Ad (5a) SZT nicht durchgeführt*

Mit einer Transplantationsrate von 46,5 % (Tabelle 3-4) können im Umkehrschluss 53,5 % oder 764 hochdosisfähige Patienten (342 Frauen und 422 Männer) bis 849 hochdosisfähige Patienten (380 Frauen und 469 Männer) nicht transplantiert werden. Diese Patienten sind der Drittlinientherapie zuzuordnen. Hinzu kommen Patienten mit Rezidiv nach SZT, nicht-hochdosisfähige Patienten mit Indikation für eine systemische Zweitlinientherapie ohne Ansprechen bzw. mit Rezidiv nach Ansprechen.

*Ad (5b) R/R nach SZT*

In der Studie von Hamadani et al. (2014) wurde die Wirksamkeit einer SZT, durchgeführt in 2000 bis 2001, bei Patienten mit DLBCL nach Versagen einer Rituximab-haltigen Primärtherapie untersucht (36). 516 Patienten aus 450 internationalen Transplantationszentren wurden von den Autoren als primär refraktär bzw. rezidiert innerhalb von 12 Monaten (n = 300) sowie rezidiert nach zwölf Monaten (n = 216) eingeteilt. Die kumulative Inzidenz der Patienten der beiden Gruppen fünf Jahre nach SZT betrug 43,0 % bzw. 49,0 %. Angewandt auf die Unsicherheitsspanne aus Berechnungsschritt 4b, ergeben sich in 2025 in Deutschland mindestens 285 Patienten (128 Frauen und 158 Männer), höchstens jedoch 361 Patienten (162 Frauen und 200 Männer) mit R/R DLBCL nach SZT.

*Ad (5c) R/R nach systemischer Zweitlinientherapie*

In der Phase 3 Studie LNH03-6B zur Wirksamkeit von R-CHOP in der Erstlinientherapie waren Camus et al. (2022) (37) zufolge 49,3 % (105–213) der Patienten mit einem medianen Diagnosealter von 70 Jahren zu einer zweiten Progression.

In der französischen Studie von El Gnaoui et al. (2007) wurde die Wirkung einer Behandlung mit R-GemOx auf 33 nicht-hochdosisfähige R/R DLBCL Patienten mit einem medianen Diagnosealter von 64 Jahren von 2002 bis 2005 untersucht (38). Insgesamt beträgt der Anteil Patienten, die nach der Induktion und ggf. anschließender Konsolidierung einen Progress ihrer Erkrankung erlitten 21,2 % ( $7 \div 33$ ). Bei keinem Patienten konnte der Studie zufolge zum Therapieende (entweder nach ausschließlicher Induktion oder nach der anschließenden Konsolidierung) eine partielle Remission beobachtet werden.

Die Anwendung einer Unsicherheitsspanne von 21,2–49,3 % auf Berechnungsschritt 4a angewandt, ergeben sich in 2025 in Deutschland mindestens 303 Patienten (135 Frauen und 167 Männer), höchstens jedoch 782 Patienten (350 Frauen und 432 Männer) mit einem R/R DLBCL, die als nicht-hochdosisfähig angesehen werden.

*Ad (5d) Patienten die in der 3L+ DLBCL für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind*

In der Summe ergeben die Berechnungsschritte 5a, 5b und 5c 1 352 (605 Frauen und 748 Männer) bis 1 993 Patienten (891 Frauen und 1 101 Männer) in der 3L+ DLBCL. Für die Dritt- und Folgetherapielinien wurde der Anteil an Patienten, der für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommt, ebenfalls den Publikationen von Hopfinger et al. (2023) (34) und Westin et al. (2022) (35) (Tabelle 3-5), die Nicht-Eignung für eine SZT (50 %) wurde dem Review von Gisselbrecht et al. (2018) entnommen (30). Geht man nun von einer Unsicherheitspanne von 50–70 % an Patienten aus und wendet diese auf die Patienten in der 3L+ DLBCL an, kommen im Kalenderjahr 2025 in Deutschland 676 ( $50 \% * 1\,352$ ) (302 Frauen und 374 Männer) bis 1 395 Patienten ( $70 \% * 1\,993$ ) (624 Frauen und 771 Männer) für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine SZT in Frage.

*Ad (5e) Patienten die in der 3L+ DLBCL für eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet sind*

Im Umkehrschluss kommen 30–50 % der Patienten in der 3L+ DLBCL nicht für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine SZT in Frage. Angewandt auf die Patienten in der 3L+ DLBCL ergeben sich für diese Teilpopulation 406 ( $30 \% * 1\,352$ ) (181 Frauen und 224 Männer) bis 996 Patienten ( $50 \% * 1\,993$ ) (446 Frauen und 551 Männer) im Kalenderjahr 2025 in Deutschland.

## Zusammenfassung

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurde die Inzidenz des DLBCL (je 100 000 Einwohner) für 2025 in Deutschland prognostiziert und anhand der 15. Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts in Fallzahlen umgerechnet (7 486). 90–100 % (6 737–7 486) erhalten nach Diagnose eine Erstlinientherapie. Bei 42,4 % (2 856–3 173) wird nachfolgend von Therapieversagen ausgegangen. Diese Patienten werden jeweils hälftig (1 428–1 587) als hochdosisfähig bzw. nicht-hochdosisfähig angesehen. Von Letzteren kommen 898–1 111 für und 428–589 nicht für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage sind somit Teil der Zielpopulation. Von den hochdosisfähigen Patienten können 53,5 % (764–849) aller Fälle nicht transplantiert werden und sind daher der 3L+ DLBCL zuzuordnen. Hinzu kommen 43,0–49,0 % (285 – 361) der transplantierten und 21,2–49,3 % (303–782) der nicht-hochdosisfähigen Patienten mit systemischer Therapie. Aufsummiert ergeben sich 1 352–1 993 Patienten in der 3L+ DLBCL Davon kommen 676 – 1 395 Patienten für und 406 – 996 nicht für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage. Die Teilpopulationen, die in der 2L und 3L+ DLBCL für bzw. nicht für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind addieren sich zu einer Zielpopulation von 2 408 bis 4 090 Patienten auf (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Tabellarische Übersicht über die Modellschritte

Ad	Populationen in Deutschland in 2025	Frauen	Männer	Gesamt
1	Bevölkerung in Deutschland (in tausend) <sup>a</sup>	43 075,9	41 680,9	84 756,8
2	Neuerkrankte mit DLBCL <sup>b</sup>	3 348	4 138	7 486
3	90 % <sup>c</sup> – 100 % <sup>d</sup> von 2) in der 1L DLBCL	3 013–3 348	3 724–4 138	6 737–7 486
4	42,4 % <sup>c</sup> von 3) in der 2L DLBCL	1 277–1 579	1.579–1 754	2 856–3 173
4a	50 % <sup>e</sup> von 4) werden als nicht-hochdosisfähig bzw. hochdosisfähig angesehen	639–710	789–877	1 428–1 587
4b	bei 46,5 % <sup>f</sup> von 4a) wird eine SZT durchgeführt	297–330	367–408	664–738
4c	62,9 <sup>f</sup> - 70,0 % <sup>g</sup> von 4) kommen in der 2L DLBCL für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage	402–497	496–614	898–1 111
4d	30,0 <sup>g</sup> - 37,1 % <sup>f</sup> von 4) kommen in der 2L DLBCL nicht für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage	192–263	237–325	428–589
5	5a) + 5b) + 5c) in der 3L+ DLBCL	605–891	748–1 101	1 352 –1 993
5a	bei 53,5 % <sup>h</sup> von 4a) kann keine SZT durchgeführt werden	342–380	422–469	764–849
5b	43,0 <sup>i</sup> – 49,0 <sup>i</sup> % von 4b) sind R/R nach erhaltener SZT	128–162	158–200	285–361
5c	21,2 <sup>i</sup> – 49,3 <sup>j</sup> % von 4a) sind R/R nach einer systemischen Zweitlinientherapie	135–350	167–432	303–782
5d	50 <sup>e</sup> - 70,0 % <sup>g</sup> von 5) kommen in der 3L+ DLBCL für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage	302–624	374–771	676–1 395
5e	30,0 <sup>g</sup> - 50 % <sup>e</sup> von 5) kommen in der 3L+ DLBCL nicht für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage	181–446	224–551	406–996

Ad	Populationen in Deutschland in 2025	Frauen	Männer	Gesamt
4c+4d+ 5d+5e	<b>Zielpopulation:</b> Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT geeignet sind	1 077–1 829	1 331–2 261	2 408–4 090
<p>Alle Berechnungen erfolgten in exakten Zahlen. Differenzen in den Summen sind rundungsbedingt</p> <p>a: Statistisches Bundesamt, 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (25)</p> <p>b: eigene Prognose; Quellen: ZfKD (19), Roche Excel (18)</p> <p>c: Kanas et al. (2021) (23)</p> <p>d: Annahme einer Therapierate von 100 % für die Bildung einer Obergrenze</p> <p>e: Gisselbrecht et al. (2018) (30)</p> <p>f: Hopfinger et al. (2023) (34)</p> <p>g: Westin et al. (2022) (35)</p> <p>h: nach Patienten gewichteter Anteil aus Gisselbrecht et al. (2010) (31), Crump et al. (2014) (32), van Imhoff et al. (2017) (33)</p> <p>i: El Gnaoui et al. (2007) (38)</p> <p>j: Camus et al. (2022) (37)</p> <p>Abkürzungen: 1L: Erste Therapielinie; 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); R/R: Rezidiert/refraktär; SZT: Stammzelltransplantation.</p>				

Auf Basis des vorliegenden epidemiologischen Modells wird geschätzt, dass im Kalenderjahr 2025 in Deutschland 2 408 bis 4 090 Patienten mit einem R/R DLBCL, die nicht für eine SZT geeignet sind, mit Glofit-GemOx behandelt werden können.

### Fazit

Die Schätzung der Zielpopulation basiert auf mehreren Modelllimitationen. Die fehlende Einschränkung auf Erwachsene und die fehlende Abbildung von Viert- und Folgetherapielinien könnten einerseits zu einer Unterschätzung, die Annahme einer Therapierate von 100 % jenseits der Erstlinientherapie zu einer Überschätzung führen. Die Gleichsetzung einer Eignung für eine HD als Behandlungsversuch mit einer HD und SZT hingegen ist als unsicher anzusehen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten* in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
<b>Glofit-GemOx</b>	2L DLBCL CAR-T-ja	898–1 111	801–990
	2L DLBCL CAR-T-nein	428–589	382–525
	3L+ DLBCL CAR-T-ja	676–1 395	603–1 244
	3L+ DLBCL CAR-T-nein	406–996	362–888
* auf Grundlage eines GKV-Anteils von 89,2 % (18, 39, 40) Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit Glofit-GemOx geeignet sind, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GK-Versicherten von 2023 durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2023, auf Grundlage des Zensus von 2022, geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 89,2 % ( $74.256.932 \div 83.287.273$ ), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2023 angenommen wird (39, 40).

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation im Jahr 2025 ergab die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 gezeigt.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Glofit-GemOx geeignet sind, Prognose für 2025

Ad	Population	Anzahl
1	Bevölkerung in Deutschland (in tausend) <sup>a</sup>	84 756,8
2	Neuerkrankte mit DLBCL <sup>b</sup>	7 486
3	90 <sup>c</sup> – 100 % <sup>d</sup> von 2) in der 1L DLBCL	6 737–7 486
4	42,4 % <sup>c</sup> von 3) in der 2L DLBCL	2 856–3 173
4a	50 % <sup>e</sup> von 4) werden als nicht-hochdosisfähig bzw. hochdosisfähig angesehen	1 428–1 587
4c	62,9 <sup>f</sup> - 70 % <sup>g</sup> von 4a) kommen in der 2L DLBCL für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage	898–1 111
4d	30 <sup>g</sup> - 37,1 % <sup>f</sup> von 4a) kommen in der 2L DLBCL nicht für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage	428–589
5	Patienten in der 3L+ DLBCL	1 352–1 993
5d	50 <sup>e</sup> - 70 % <sup>g</sup> von 5) kommen in der 3L+ DLBCL für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage	676–1 395
5e	30 <sup>g</sup> - 50 % <sup>e</sup> von 5) kommen in der 3L+ DLBCL nicht für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage	406–996
4c+4d+ 5d+5e	Zielpopulation: Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT geeignet sind	2 408–4 090
<b>89,2 %<sup>h</sup> von 4c+4d+5d+5e) sind Patienten in der GKV</b>		<b>2 147–3 647</b>
<p>Alle Berechnungen erfolgten in exakten Zahlen. Differenzen in den Summen sind rundungsbedingt</p> <p>a: Statistisches Bundesamt, 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 (G2-L2-W2) (25)</p> <p>b: eigene Prognose; Quellen: ZfKD (19), Roche Excel (18)</p> <p>c: Kanas et al. (2021) (27)</p> <p>d: Annahme einer Therapierate von 100 % für die Bildung einer Obergrenze</p> <p>e: Gisselbrecht et al. (2018) (30)</p> <p>f: Hopfinger et al. (2023) (34)</p> <p>g: Westin et al. (2022) (35)</p> <p>h: Jahresdurchschnitt 2023 GK-Versicherte;</p> <p>Quellen: BMG (39), durchschnittliche Bevölkerung 2023, Statistisches Bundesamt (40)</p> <p>1L: Erste Therapielinie; 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie;</p>		

### Einordnung der Patientenzahlen zu früheren Verfahren

Im Verfahren zu Epcoritamab im Jahr 2023 wurde in den Tragenden Gründen davon ausgegangen, dass 37–50 % der Patienten, die nach Versagen von mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien weder für eine SZT noch für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind (41).

Im noch nicht abgeschlossenen Verfahren zu Epcoritamab im selben Anwendungsgebiet im Jahr 2024 wird hingegen angenommen, dass 35–50 % der Patienten sich nach einer systemischen Vortherapie für eine CAR-T-Zelltherapie eignen. Laut dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unterscheidet sich die Herleitung der

Zielpopulation konzeptionell von der Vorgehensweise in 2023. Beide Herleitungen wurden jedoch als unsicher bewertet (42).

In der Stellungnahme zu Polatuzumab Vedotin in 2024 wurden Patienten mit rezidivierendem und refraktärem DLBCL nach dem Versagen von mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien, die für eine SZT nicht geeignet sind, vollumfänglich auf die Fragestellungen 2 und 3 aufgeteilt:

- 51,5–54,7 % der Patienten wurden als für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet betrachtet und
- 45,3–48,5 % der Patienten galten als nicht für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet.

Diese Einteilung wurde im G-BA Beschluss vom 20. Juni 2024 akzeptiert (43). Die Unsicherheitsspannen wurden aus einer Kombination der Anteile der Patienten ermittelt, die als für eine SZT geeignet angesehen wurden und die tatsächlich mit einer CAR-T-Zelltherapie infundiert wurden. Diese Berechnung wurde auf alle Therapielinien angewandt, wie im Addendum zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin dargelegt (44).

Im vorliegenden Dossier hingegen wurde basierend auf Hopfinger et al. (2023) (34) und Westin et al. (2022) (35) angenommen, dass 62,9–70 % Patienten mit DLBCL nach Versagen von mindestens einer systemischen Therapie, die nicht für eine SZT geeignet sind, für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind (34, 35).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### **Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bis 2030**

In ihrem Berichtsheft „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ prognostizieren RKI und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) nur die Entwicklung der sehr heterogenen Gruppe der NHL insgesamt (22). Daher wurde eine eigene Prognose zur Inzidenz des DLBCL bis zum Kalenderjahr 2030 erstellt. Hierbei wurde der Vorgehensweise von RKI und GEKID gefolgt, wie in den Berechnungsschritten 1 und 2 beschrieben. Die Fortsetzung der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Trends und die Konstanzhaltung aller verwendeten Modellparameter, auch die eines GKV-Anteils von 89,2 %, führen zu einer geschätzten Entwicklung der GKV-Patienten in der Zielpopulation bis 2030, deren Variation einzig durch die Inzidenz des DLBCL und den demografischen Wandel bedingt ist (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der GKV-Patienten in der Zielpopulation bis 2030

	2026	2027	2028	2029	2030
Untergrenze	2 206	2 265	2 326	2 389	2 454
Obergrenze	3 746	3 847	3 949	4 057	4 167
Quelle: Eigene Berechnung (18)					

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
<b>Glofit-GemOx</b>	2L DLBCL CAR-T-ja	Kein Zusatznutzen belegt	801–990
	2L DLBCL CAR-T-nein	Kein Zusatznutzen belegt	382–525
	3L+ DLBCL CAR-T-ja	Kein Zusatznutzen belegt	603–1 244
	3L+ DLBCL CAR-T-nein	Kein Zusatznutzen belegt	362–888
Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 2 147 bis 3 647 GKV-Patienten in Deutschland für das Jahr 2025 ermittelt, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Glofit-GemOx geeignet sind.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Daten zur Inzidenz und Prävalenz des DLBCL, lieferte das ZfKD auf Anfrage hin (19). Die Inzidenz des NHL wurde der Datenbank des ZfKD entnommen (20).

Alle weiteren Literaturangaben wurden anhand einer orientierenden Literaturrecherche in MEDLINE und EMBASE sowie mithilfe einer Handsuche (Schneeballsystem) gewonnen (18).

Die Prognose der Inzidenz (je 100 000 Einwohner), nach Altersgruppe und Geschlecht, erfolgte unter Verwendung der Joinpoint Trend Analysis Software, die durch das US-amerikanische NCI bereitgestellt wird (23).

Für die Umrechnung von Fallzahlen in Raten (je 100 000 Einwohner) und umgekehrt wurde der Bevölkerungsstand (zum 31.12. eines jeweiligen Jahres) bis 2023 und ab 2024 die 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts Variante 2 (G2-L2-W2) verwendet (22, 24, 25).

Die Berechnung des GKV-Anteils erfolgte auf Basis des aktuellen Jahresdurchschnitts der GK-Versicherten von 2023, durch den BMG bereitgestellt, sowie der durchschnittlichen Bevölkerung des Statistischen Bundesamts, auf Grundlage des Zensus 2022, im selben Jahr (39, 40).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: Sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *British Journal of Cancer*; 112(9):1575–84, 2015. doi: 10.1038/bjc.2015.94.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1720–48, 2022. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, 2022.
4. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 7(11):1630–6, 1989. doi: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
5. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand Januar 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 10.04.2025].
6. Stathis A, Owens C. Risk factors, etiology, and pathogenesis: In: Younes A, editor. *Handbook of Lymphoma*. Cham, s.l.: Springer International Publishing, p. 11-20; 2016.
7. Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 35(31):3529–37, 2017. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3402.
8. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*; 87(2):146–71, 2013. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.009.

9. Buckner TW, Dunphy C, Fedoriw YD, van Deventer HW, Foster MC, Richards KL et al. Complete spontaneous remission of diffuse large B-cell lymphoma of the maxillary sinus after concurrent infections. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*; 12(6):455–8, 2012. doi: 10.1016/j.clml.2012.06.007.
10. Shipp MA, Harrington DP. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*; 329(14):987–94, 1993. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
11. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*; 109(5):1857–61, 2007. doi: 10.1182/blood-2006-08-038257.
12. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*; 123(6):837–42, 2014. doi: 10.1182/blood-2013-09-524108.
13. Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 25(11):2124–33, 2014. doi: 10.1093/annonc/mdu109.
14. Roche Registration GmbH. Fachinformation COLUMVI®: Stand April 2025. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40>. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientsBin/Dokumente/fddb0dc3-6961-4b57-ae2e-06beb81b8583.pdf> [aufgerufen am: 06.05.2025].
15. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*; 386(4):351–63, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.
16. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone marrow transplantation*; 51(1):51–7, 2016. doi: 10.1038/bmt.2015.213.
17. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone marrow transplantation*; 52(2):216–21, 2017. doi: 10.1038/bmt.2016.213.
18. Roche Pharma GmbH. Excel zum epidemiologischen Modell R/R DLBCL (STARGLO); 2025.
19. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Anfrage zur altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prävalenz und Inzidenz des DLBCL (ICD-10 C83.3); 2021.
20. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datenbankabfragen, Inzidenz des NHL, Fallzahlen: Datenstand 05.09.2024. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node) [aufgerufen am: 01.04.2025].

21. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A et al. Survival of patients with non-Hodgkin lymphoma in Germany in the early 21st century. *Leukemia & lymphoma*; 54(5):979–85, 2013. doi: 10.3109/10428194.2012.734616.
22. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018: DataCite; 2021.
23. Joinpoint Trend Analysis Software: Joinpoint Trend Analysis Software. Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program; 2024. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
24. www.destatis.de. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsfortschreibung: Datenbankabfrage: Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres [Tabelle 12411-0006]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0006> [aufgerufen am: 01.04.2025].
25. www.destatis.de. Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/begleitheft.html> [aufgerufen am: 01.04.2025].
26. Daneels W, Roskamp M, Macq G, Saadon EI, Geyndt A de, Offner F et al. Real-World Estimation of First- and Second-Line Treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Health Insurance Data: A Belgian Population-Based Study. *Front Oncol*; 12:824704, 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.824704.
27. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon EA. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leukemia & lymphoma*; 63(1):54–63, 2022. doi: 10.1080/10428194.2021.1975188.
28. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol*; 39(6):1103–12, 2015. doi: 10.1016/j.canep.2015.08.015.
29. Wästerlid T, Bicler JL, Brown PN, Bøgsted M, Enblad G, Mészáros Jørgensen J et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Population-based Study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 29(8):1882–3, 2018. doi: 10.1093/annonc/mdy184.
30. Gisselbrecht C, van den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *British journal of haematology*; 182(5):633–43, 2018. doi: 10.1111/bjh.15412.
31. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*; 28(27):4184–90, 2010. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618.

32. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 32(31):3490–6, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9593.
33. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 35(5):544–51, 2017. doi: 10.1200/JCO.2016.69.0198.
34. Hopfinger G, Rupp B, Greil R. Barriers to patient access of CAR T cell therapies in Austria. *memo*; 16(1):79–90, 2023. doi: 10.1007/s12254-022-00859-w.
35. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*; 139(18):2737–46, 2022. doi: 10.1182/blood.2022015789.
36. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, Carreras J, Akpek G, Aljurf MD et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*; 20(11):1729–36, 2014. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.036.
37. Camus V, Belot A, Oberic L, Sibon D, Ghesquières H, Thieblemont C et al. Outcomes of older patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: 10-year follow-up of the LNH03-6B trial. *Blood advances*; 6(24):6169–79, 2022. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007609.
38. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais J-P, Rahmouni A, Copie-Bergman C et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 18(8):1363–8, 2007. doi: 10.1093/annonc/mdm133.
39. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand (Jahresdurchschnitt 2023); 7.5.2024.
40. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung in 2023: Datenbankabfrage [Tabelle 12411-0040]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0040> [aufgerufen am: 01.04.2025].
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Epcoritamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien); 4.4.2024.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: DataCite; 30.1.2025.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); 20.6.2024.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL); Addendum zum Projekt A23-140: DataCite; 31.5.2024.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine*

*Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Glofit-GemOx					
Glofitamab	Patienten mit R/R DLBCL	21-Tage-Zyklen Zyklus 1: Tag 8+15 Zyklus 2–12: Tag 1	12	1–2	13
Gemcitabin		21-Tage-Zyklen Zyklus 1: Tag 1 Zyklus 2–8: Tag 1 oder 2	8	1	8
Oxaliplatin		21-Tage-Zyklen Zyklus 1: Tag 1 Zyklus 2–8: Tag 1 oder 2	8	1	8
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>2L DLBCL CAR-T-ja</b>					
Axicabtagen ciloleucel	Patienten mit R/R DLBCL	einmalig	einmalig	1	1
Lisocabtagen maraleucel	Patienten mit R/R DLBCL	einmalig	einmalig	1	1
<b>2L DLBCL CAR-T-nein</b>					
Pola-BR					
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL	21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1	6	1	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Bendamustin		21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1+2	6	2	12
Rituximab		21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1	6	1	6
<b>Tafa-Len</b>					
Tafasitamab	Patienten mit R/R DLBCL	28-Tage-Zyklen Zyklus 1: Tag 1+4+8+15+22 Zyklus 2+3: Tag 1+8+15+22 Zyklen 4–13: Tag 1+15	13	2–5	33
Lenalidomid		28-Tage- Zyklen Zyklus 1–12: Tag 1–21	12	21	252
<b>3L+ DLBCL CAR-T-ja</b>					
Axicabtagen ciloleucel	Patienten mit R/R DLBCL	einmalig	einmalig	1	1
Lisocabtagen maraleucel	Patienten mit R/R DLBCL	einmalig	einmalig	1	1
Tisagenlecleucel	Patienten mit R/R DLBCL	einmalig	einmalig	1	1
<b>3L+ DLBCL CAR-T-nein</b>					
Epcoritamab	Patienten mit R/R DLBCL	28-Tage-Zyklen Zyklus 1: Tag 1+8+15+22 Zyklen 2+3: Tag 1+8+15+22 Zyklen 4–9: Tag 1+15 ab Zyklus 10: Tag 1	13	1–4	28
Glofitamab	Patienten mit R/R DLBCL	21-Tage-Zyklen Zyklus 1: Tag 8+15 Zyklus 2–12: Tag 1	12	1–2	12
Loncastuximab tesirin	Patienten mit R/R DLBCL	21-Tage-Zyklen	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		Alle Zyklen: Tag 1			
Pola-BR					
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL	21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1	6	1	6
Bendamustin		21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1+2	6	2	12
Rituximab		21-Tage-Zyklen Zyklen 1–6: Tag 1	6	1	6
Tafa-Len					
Tafasitamab	Patienten mit R/R DLBCL	28-Tage- Zyklen Zyklus 1: Tag 1+4+8+15+22 Zyklus 2+3: Tag 1+4+8+15 Zyklen 4–13: Tag 1+15	13	2–5	33
Lenalidomid		28-Tage- Zyklen Zyklus 1–12: Tag 1–21	12	21	252
Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin, Pola-BR: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab; R/R: Rezidiert/refraktär; Tafa-Len: Tafasitamab, Lenalidomid					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Glofitamab (1).

Glofit-GemOx wird für eine Dauer von 8 Zyklen à 21 Tagen gegeben, gefolgt von einer Glofitamab Monotherapie mit 4 Zyklen à 21 Tagen (1).

Die Gabe von Glofitamab erfolgt in Zyklus 1 am 8. und 15. Tag des 21-Tages-Zyklus, so dass daraus insgesamt 2 Gaben an 2 Behandlungstagen resultieren. Bei allen weiteren Zyklen erfolgt die Gabe am 1. Tag des 21-Tages-Zyklus, so dass insgesamt 13 Gaben an 13 Behandlungstage notwendig sind. Die Gabe von Gemcitabin erfolgt ebenfalls jeweils an Tag 1 oder Tag 2 des 21-Tage-Zyklus in den ersten 8 Behandlungszyklen, so dass insgesamt 8 Gaben an

8 Behandlungstagen verabreicht werden. Die Gabe von Oxaliplatin erfolgt jeweils an Tag 1 oder Tag 2 des 21-Tage-Zyklus in den ersten 8 Behandlungszyklen, so dass insgesamt 8 Gaben an 8 Behandlungstagen verabreicht werden

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Axicabtagen ciloleucel***

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von Axicabtagen ciloleucel basieren auf der Fachinformation von Axicabtagen ciloleucel (2).

Axicabtagen ciloleucel wird nur einmalig verabreicht. Es wird eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid und Fludarabin mit jeweils einer Gabe über 3 Tage durchgeführt, so dass für diese beiden Wirkstoffe jeweils insgesamt 3 Gaben an 3 Behandlungstagen verabreicht werden.

#### ***Lisocabtagen maraleucel***

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von Lisocabtagen maraleucel basieren auf der Fachinformation von Lisocabtagen maraleucel (3).

Lisocabtagen maraleucel wird nur einmalig verabreicht. Es wird eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid und Fludarabin mit jeweils einer Gabe über drei Tage durchgeführt, so dass für diese Wirkstoffe jeweils insgesamt drei Gaben an drei Behandlungstagen verabreicht werden.

#### ***Tisagenlecleucel***

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von Tisagenlecleucel basieren auf der Fachinformation von Tisagenlecleucel (4).

Tisagenlecleucel wird nur einmalig verabreicht. Es wird eine Vorbehandlung mit Cyclophosphamid und Fludarabin mit jeweils einer Gabe über 3 Tage durchgeführt, so dass für diese Wirkstoffe jeweils insgesamt 3 Gaben an 3 Behandlungstagen verabreicht werden.

#### ***Pola-BR***

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von Pola-BR basieren auf der Fachinformation von Polatuzumab Vedotin (5).

Pola-BR wird für eine Dauer von insgesamt 6 Zyklen à 21 Tagen gegeben. Die Gabe von Polatuzumab Vedotin erfolgt jeweils am ersten Tag des 21-Tage-Zyklus, so dass insgesamt 6 Gaben an 6 Behandlungstagen verabreicht werden. Die Gabe von Rituximab erfolgt ebenfalls jeweils am ersten Tag des 21-Tage-Zyklus, so dass insgesamt 6 Gaben an 6 Behandlungstagen verabreicht werden. Die Gabe von Bendamustin erfolgt jeweils an Tag 1 und Tag 2 des 21-Tage-Zyklus, so dass insgesamt 12 Gaben an 12 Behandlungstagen verabreicht werden.

#### **Tafa-Len**

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von Tafa-Len basieren auf der Fachinformation von Tafasitamab (6).

Tafa-Len wird als Dauertherapie mit insgesamt 13 Zyklen à 28 Tagen im Jahr gegeben. Die Gabe von Tafasitamab erfolgt jeweils an Tag 1, Tag 4, Tag 8, Tag 15 und Tag 22 des ersten 28-Tage-Zyklus, an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 des zweiten und dritten 28-Tage-Zyklus und an Tag 1 und Tag 15 ab dem vierten 28-Tage-Zyklus so dass insgesamt 33 Gaben an 33 Behandlungstagen im Jahr verabreicht werden. Die Gabe von Lenalidomid erfolgt jeweils an den Tagen 1–21 des 28-Tage-Zyklus für maximal 12 Zyklen, so dass insgesamt 252 Gaben an 252 Behandlungstagen verabreicht werden.

### ***Epcoritamab***

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von Epcoritamab basieren auf der Fachinformation (7).

Epcoritamab wird in Zyklen à 28 Tagen gegeben (7). Die Gabe von Epcoritamab erfolgt in Zyklus 1 sowie in Zyklus 2 und 3 am 1., 8., 15. und 22. Tag. In den Zyklen 4 bis 9 am 1. und am 15. Tag und in allen weiteren Zyklen am 1. Tag des 28-Tages-Zyklus, so dass insgesamt 28 Gaben an 28 Behandlungstagen notwendig sind.

### ***Glofitamab***

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von Glofitamab basieren auf der Fachinformation (1).

Glofitamab wird für eine Dauer von 12 Zyklen à 21 Tagen gegeben (1). Die Gabe von Glofitamab erfolgt in Zyklus 1 am 8. und 15. Tag und in allen weiteren Zyklen am 1. Tag des 21-Tages-Zyklus, so dass insgesamt 13 Gaben an 13 Behandlungstagen notwendig sind.

### ***Loncastuximab tesirin***

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer von Loncastuximab tesirin basieren auf der Fachinformation (8).

Loncastuximab tesirin wird kontinuierlich in Zyklen à 21 Tagen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer nicht vertretbaren Toxizität verabreicht (8). Entsprechend werden in einem Behandlungsjahr 17,4 Zyklen pro Patient berechnet. Die Gabe von Loncastuximab tesirin erfolgt in allen Zyklen am 1. Tag, so dass insgesamt 17,4 Gaben an 17,4 Behandlungstagen verabreicht werden.

## **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebene n-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Glofit-GemOx				
Glofitamab	Patienten mit R/R DLBCL	13	Zyklus 1: Tag 8: 2,5 mg Tag 15: 10 mg Zyklen 2–12: Tag 1: 30 mg	342,5 mg
Gemcitabin		8	1912 mg	15 296,0 mg
Oxaliplatin		8	191,2 mg	1 529,6 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>2L DLBCL CAR-T-ja</b>				
Axicabtagen ciloleucel	Patienten mit R/R DLBCL	1	n.a.	n.a.
Lisocabtagen maraleucel	Patienten mit R/R DLBCL	1	n.a.	n.a.
<b>2L DLBCL CAR-T-nein</b>				
Pola-BR				
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL	6	139,9 mg	839,4 mg
Bendamustin		12	172,1 mg	2 065,2 mg
Rituximab		6	717,0 mg	4 302,0 mg
Tafa-Len				
Tafasitamab	Patienten mit R/R DLBCL	33	932,4 mg	30 769,2 mg
Lenalidomid		252	25,0 mg	6 300,0 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>3L+ DLBCL CAR-T-ja</b>				
Axicabtagen ciloleucel	Patienten mit R/R DLBCL	1	n.a.	n.a.
Lisocabtagen maraleucel	Patienten mit R/R DLBCL	1	n.a.	n.a.
Tisagenlecleucel	Patienten mit R/R DLBCL	1	n.a.	n.a.
<b>3L+ DLBCL CAR-T-nein</b>				
Epcoritamab	Patienten mit R/R DLBCL	28	Zyklus 1: Tag 1: 0,16 mg Tag 8: 0,8 mg Tag 15+22: 48 mg Zyklen 2+3: Tag 1+8+15+22: 48 mg Zyklen 4–9: Zyklen 2+3: Tag 1+15: 48 mg Zyklen 10–13: 48 mg	1 249,0 mg
Glofitamab	Patienten mit R/R DLBCL	13	Zyklus 1: Tag 8: 2,5 mg Tag 15: 10 mg Zyklen 2–12: Tag 1: 30 mg	342,5 mg
Loncastuximab tesirin	Patienten mit R/R DLBCL	17,4	Zyklen 1–2: 11,7 mg Zyklen 3–17,4: 5,8 mg	112,7 mg
<b>Pola-BR</b>				
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL	6	139,9 mg	839,4 mg
Bendamustin		12	172,1 mg	2 065,2 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebene n-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Rituximab		6	717,0 mg	4 302,0 mg
Tafa-Len				
Tafasitamab	Patienten mit R/R DLBCL	33	932,4 mg	30 769,2 mg
Lenalidomid		252	25,0 mg	6 300,0 mg
Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; mg: Milligramm; Pola: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab; R: Rituximab; R/R: Rezidiert/refraktär; Tafa-Len: Tafasitamab, Lenalidomid				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag. Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde dem Vorgehen des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch einzubeziehen.

Im Folgenden wurden bei Dosierungen, die in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) berechnet werden, die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (Unisex-Standardpatient: durchschnittliche Körpergröße: 172,5 cm, durchschnittliches KG: 77,7 kg) (9). Daraus berechnet sich eine KOF von 1,912 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916) (10).

### Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf der Fachinformation von Glofitamab (1).

Glofitamab wird stufenweise aufdosiert: am 8. Tag des 1. Zyklus werden 2,5 mg und am 15. Tag des 1. Zyklus werden 10 mg verabreicht. In den Folgezyklen erfolgt die Gabe von 30 mg am 1. Tag eines jeden Zyklus. Die Behandlung mit Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin beträgt 8 Zyklen, gefolgt von 4 Zyklen mit Glofitamab als

Monotherapie. Damit ist die Behandlung mit Glofitamab auf maximal 12 Zyklen begrenzt. Für die Behandlungstage im 1. Zyklus ist eine Durchstechflasche à 2,5 mg bzw. eine Durchstechflasche à 10 mg einzusetzen, für die Folgezyklen sind 3 Durchstechflaschen à 10 mg für jeden Behandlungstag einzusetzen. Bei einer Anzahl von 12 Zyklen resultiert hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von 342,5 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind entsprechend 1 Durchstechflasche Glofitamab à 2,5 mg und 34 Durchstechflaschen Glofitamab à 10 mg.

Gemcitabin wird in Abhängigkeit von der KOF (1 000 mg/m<sup>2</sup>) dosiert. Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Gemcitabin eine Dosis von 1 912,0 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag ist daher 2 Durchstechflasche à 1 000 mg Gemcitabin einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro 16 Durchstechflaschen à 1 000 mg. Bei einer Anzahl von 8 Zyklen resultiert hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von 15 296 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind entsprechend 16 Durchstechflaschen Gemcitabin à 1 000 mg.

Oxaliplatin wird in Abhängigkeit von der KOF (100 mg/m<sup>2</sup>) dosiert. Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Oxaliplatin eine Dosis von 191,2 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche à 200 mg Oxaliplatin einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 8 Durchstechflaschen à 200 mg. Bei einer Anzahl von 8 Zyklen resultiert hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von 1 529,6 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind entsprechend 8 Durchstechflasche Oxaliplatin à 200 mg.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf den jeweiligen Fachinformationen.

#### ***Axicabtagen ciloleucel***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Axicabtagen ciloleucel basieren auf der Fachinformation von Axicabtagen ciloleucel (2).

Axicabtagen ciloleucel ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen und besteht aus einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen, die einmalig verabreicht wird. Da es sich um eine Therapieform handelt, die aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird, kann kein Durchschnittsverbrauch bestimmt werden.

#### ***Lisocabtagen maraleucel***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Lisocabtagen maraleucel basieren auf der Fachinformation von Lisocabtagen maraleucel (3).

Lisocabtagen maraleucel ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen und besteht aus einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen, die einmalig verabreicht wird. Da es sich um eine Therapieform handelt, die aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird, kann kein Durchschnittsverbrauch bestimmt werden.

***Tisagenlecleucel***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Tisagenlecleucel basieren auf der Fachinformation von Tisagenlecleucel (4).

Tisagenlecleucel ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen und besteht aus einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen, die einmalig verabreicht wird. Da es sich um eine Therapieform handelt, die aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird, kann kein Durchschnittsverbrauch bestimmt werden.

***Pola-BR***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf der Fachinformation von Polatuzumab Vedotin (5).

Polatuzumab Vedotin wird in Abhängigkeit vom KG dosiert (1,8 mg/kg). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Polatuzumab Vedotin eine Dosis von 139,9 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche à 140 mg Polatuzumab Vedotin einzusetzen. Bei einer Anzahl von 6 Zyklen resultiert hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von 839,4 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 6 Durchstechflaschen à 140 mg.

Bendamustin wird in Abhängigkeit von der KOF dosiert (90 mg/m<sup>2</sup>). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergeben sich für Bendamustin eine Dosis von 172,1 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind daher eine Durchstechflasche à 100 mg und 3 Durchstechflaschen à 25 mg einzusetzen. Bei einer Anzahl von 6 Zyklen resultiert hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von 4 302,0 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 12 Durchstechflaschen à 100 mg und 36 Durchstechflaschen à 25 mg.

Rituximab wird in Abhängigkeit von der KOF dosiert (375 mg/m<sup>2</sup>). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Rituximab eine Dosis von 717,0 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind daher 3 Durchstechflaschen à 100 mg und eine Durchstechflasche à 500 mg Rituximab einzusetzen. Bei einer Anzahl von 6 Zyklen resultiert hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von 2 065,2 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 18 Durchstechflaschen à 100 mg und 6 Durchstechflaschen à 500 mg.

***Tafa-Len***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Tafa-Len basieren auf der Fachinformation von Tafasitamab (6).

Tafasitamab wird in Abhängigkeit vom KG dosiert (12 mg/kg) dosiert. Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Tafasitamab eine Dosis von 932,4 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind daher 5 Durchstechflaschen à 200 mg Tafasitamab einzusetzen. Bei einer Anzahl von 33 Behandlungstagen resultiert hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von 30 769,2 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 165 Durchstechflaschen à 200 mg.

Lenalidomid wird in einer einheitlichen Dosierung von 25 mg pro Tag verabreicht. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Tablette à 25 mg Lenalidomid einzusetzen. Bei einer Anzahl von 252 Behandlungstagen resultiert hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von 6 300,0 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 252 Tabletten à 25 mg.

### ***Epcoritamab***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Epcoritamab basieren auf der Fachinformation (7).

Epcoritamab wird stufenweise aufdosiert: am 1. Tag des 1. Zyklus werden 0,16 mg, am 8. Tag des 1. Zyklus werden 0,8 mg und am 15. Tag des 1. Zyklus sowie am 22. Tag des 1. Zyklus werden 48 mg verabreicht. In den folgenden zwei Zyklen (Zyklus 2 und 3) wird jeweils an den Tagen 1, 8, 15 und 22 48 mg verabreicht. In den Zyklen 4 bis 9 wird jeweils am 1. und 15. Tag eine Dosis von 48 mg verabreicht. In den Folgezyklen (ab Zyklus 10) erfolgt die Gabe von 48 mg am 1. Tag eines jeden Zyklus. Für den 1. und 2. Tag im 1 Zyklus sind je eine Durchstechflasche à 4 mg einzusetzen. In den Folgezyklen ist eine Durchstechflasche à 48 mg für jeden Behandlungstag einzusetzen. Bei einer Anzahl von 13 Zyklen pro Jahr resultiert hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von 1 248,96 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 26 Durchstechflaschen à 48 mg und 2 Durchstechflaschen à 4 mg.

### ***Glofitamab***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Glofitamab basieren auf der Fachinformation (1).

Glofitamab wird stufenweise aufdosiert: am 8. Tag des 1. Zyklus werden 2,5 mg und am 15. Tag des 1. Zyklus werden 10 mg verabreicht. In den Folgezyklen erfolgt die Gabe von 30 mg am 1. Tag eines jeden Zyklus. Für die Behandlungstage im 1. Zyklus ist eine Durchstechflasche à 2,5 mg bzw. eine Durchstechflasche à 10 mg einzusetzen, für die Folgezyklen sind 3 Durchstechflaschen à 10 mg für jeden Behandlungstag einzusetzen. Die Behandlung mit Glofitamab ist auf maximal 12 Zyklen begrenzt. Bei einer Anzahl von 12 Zyklen resultiert hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von 342,5 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind entsprechend 1 Durchstechflasche Glofitamab à 2,5 mg und 34 Durchstechflaschen Glofitamab à 10 mg.

### ***Loncastuximab tesirin***

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Loncastuximab tesirin basieren auf der Fachinformation (8).

Loncastuximab tesirin wird in Abhängigkeit vom KG dosiert (Zyklus 1–2: 0,15 mg/kg, in allen weiteren Zyklen 0,075 mg/kg). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Loncastuximab tesirin eine Dosis von 11,7 mg pro Gabe während der Zyklen 1–2 und eine Dosis von 5,8 mg pro Gabe in allen weiteren Zyklen. Bei einer Anzahl von 17,4 Zyklen resultiert hieraus ein Jahresverbrauch von 112,7 mg und entsprechend 19,4 Durchstechflaschen à 10 mg.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<b>Glofit-GemOx</b>		
Glofitamab	1.164,89 € (COLUMVI® 2,5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück) 4.531,02 € (COLUMVI® 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück)	1.163,12 € (1,77 € <sup>a</sup> ; n.a.) 4.529,25 € (1,77 € <sup>a</sup> ; n.a.)
Gemcitabin	102,35 € (GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusions- Lösung, 1 Stück)	89,96 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 10,62 € <sup>b</sup> )
Oxaliplatin	396,85 € (MEDOXA® 200 mg 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück)	376,78 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 18,30 € <sup>b</sup> )

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>2L DLBCL CAR-T-ja</b>		
Axicabtagen ciloleucel	230.621,00 € (YESCARTA® 0,4–2 x 10/8 Zellen Infusionsdispersion)	230.621,00 €
Lisocabtagen maraleucel	227.500,00 € (BREYANZI® 1,1–70 Mio. Zellen/ml / 1,1– 70 Mio. Zellen/ml Infusionsdispersion)	227.500,00 €
<b>2L DLBCL CAR-T-nein</b>		
Pola-BR		
Polatuzumab Vedotin	7.493,57 € (POLIVY™ 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat, 1 Durchstechflasche)	7.491,80 € (1,77 € <sup>a</sup> ; n.a.)
Bendamustin	1.465,28 € (BENDAMUSTIN Accord 2,5 mg/ml 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stück).	1394,51 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 69,00 € <sup>b</sup> )
	331,03 € (BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück).	288,80 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 40,46 € <sup>b</sup> )
	374,81 € (BENDAMUSTIN Accord 2,5 mg/ml 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stück).	355,79 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 17,25 € <sup>b</sup> )
	88,20 € (BENDAMUSTIN medac 2,5 mg/ml 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück).	80,73 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 5,70 € <sup>b</sup> )
Rituximab	717,21 € (ITUXREDI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Durchstechflaschen)	676,36 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 39,08 € <sup>b</sup> )
	1.777,34 € (ITUXREDI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche)	1.677,36 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 98,21 € <sup>b</sup> )

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Tafa-Len</b>		
Tafasitamab	654,48 € (MINJUVI® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusions- Lösung, 1 Stück)	617,10 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 35,61 € <sup>b</sup> )
Lenalidomid	117,32 € (LENABDOR® 25 mg Hartkapseln, 63 Stück)	115,55 € (1,77 € <sup>a</sup> ; n.a.)
<b>3L+ DLBCL CAR-T-ja</b>		
Axicabtagen ciloleucel	230.621,00 € (YESCARTA® 0,4–2 x 10/8 Zellen Infusionsdispersion)	230.621,00 €
Lisocabtagen maraleucel	227.500,00 € (BREYANZI® 1,1–70 Mio. Zellen/ml / 1,1– 70 Mio. Zellen/ml Infusionsdispersion)	227.500,00 €
Tisagenlecleucel	239.000,00 € (KYMRIAH® 1,2–600 Mio. Zellen Infusionsdispersion)	239.000,00 €
<b>3L+ DLBCL CAR-T-nein</b>		
Epcoritamab	559,35 € (TEPKINLY® 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-Lösung Durchstechflasche, 1 Stück) 6.433,14 € (TEPKINLY® 48 mg Injektionslösung Durchstechflasche, 1 Stück)	527,24 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 30,34 € <sup>b</sup> ) 6.067,26 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 364,11 € <sup>b</sup> )
Glofitamab	1.164,89 € (COLUMVI® 2,5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück) 4.531,02 € (COLUMVI® 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück)	1.163,12 € (1,77 € <sup>a</sup> ; n.a. <sup>b</sup> ) 4.529,25 € (1,77 € <sup>a</sup> ; n.a. <sup>b</sup> )
Loncastuximab tesirin	7.688,02 € (ZYNLONTA™ 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusions- Lösung, Durchstechflasche, 1 Stück)	7.250,48 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 435,77 € <sup>b</sup> )
<b>Pola-BR</b>		
Polatuzumab Vedotin	7.493,57 € (POLIVY™ 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat, 1 Durchstechflasche)	7.491,80 € (1,77 € <sup>a</sup> ; n.a.)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Bendamustin	<p>1.465,28 € (BENDAMUSTIN Accord 2,5 mg/ml 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stück).</p> <p>331,03 € (BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück).</p> <p>374,81 € (BENDAMUSTIN Accord 2,5 mg/ml 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 5 Stück).</p> <p>88,20 € (BENDAMUSTIN medac 2,5 mg/ml 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück).</p>	<p>1.394,51 € (1,77 €<sup>a</sup>; 69,00 €<sup>b</sup>)</p> <p>288,80 € (1,77 €<sup>a</sup>; 40,46 €<sup>b</sup>)</p> <p>355,79 € (1,77 €<sup>a</sup>; 17,25 €<sup>b</sup>)</p> <p>80,73 € (1,77 €<sup>a</sup>; 5,70 €<sup>b</sup>)</p>
Rituximab	<p>717,21 € (ITUXREDI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Durchstechflaschen)</p> <p>1.777,34 € (ITUXREDI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Durchstechflasche)</p>	<p>676,36 € (1,77 €<sup>a</sup>; 39,08 €<sup>b</sup>)</p> <p>1.677,36 € (1,77 €<sup>a</sup>; 98,21 €<sup>b</sup>)</p>
Tafa-Len		
Tafasitamab	654,48 € (MINJUVI® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusions-Lösung, 1 Stück)	617,10 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 35,61 € <sup>b</sup> )
Lenalidomid	117,32 € (LENABDOR® 25 mg Hartkapseln, 63 Stück)	115,55 € (1,77 € <sup>a</sup> ; n.a.)
<p>a: Rabatt nach §130 SGB V  b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1 SGB V  Preis- und Produktstand: 01.05.2025</p> <p>Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; BR: Bendamustin, Rituximab; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin, Pola-BR: Polatumumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab; mg: Milligramm; Mio.: Millionen; ml: Milliliter; R/R: Rezidiert/refraktär; SGB: Sozialgesetzbuch; Tafa-Len: Tafasitamab, Lenalidomid</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kostenangaben des zu bewertenden Arzneimittels wurden gemäß Herstellerangaben gelistet. Zur Berechnung der effektiven Kosten für die GKV wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §130 SGB V (Abs.1) und §130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt für das Jahr 2025 1,77 € (§130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel auf 7 % des Herstellerabgabepreises (§130a SGB V Abs.1 und 1a). Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des IQWiG (11) und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (12) nicht berücksichtigt.

Die Kosten für das Arzneimittel berechnen sich demnach wie folgt:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (1,77 €)} - \text{weitere gesetzlich vorgeschriebene Rabatte}$$

Da die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel ausschließlich als Klinikpackungen verfügbar sind, die nur an entsprechend qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben werden dürfen, wurde der Taxe-Klinik-Einkaufspreis zur Berechnung der Arzneimittelkosten herangezogen. Da die Wirkstoffe nicht der Arzneimittelpreisverordnung unterliegen, fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an.

Für Lenalidomid gilt ein Festbetrag, der hier Anwendung findet. Das angegebene Arzneimittel ist in diesem Fall nur beispielhaft genannt, da zahlreiche andere Anbieter gleichermaßen wirtschaftlich sind.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Packungseinheit einschließlich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte kann Tabelle 3-13 entnommen werden.

Alle angegebenen Preise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte spiegeln den aktuellen Stand gemäß Lauer-Taxe vom 01.05.2025 wider.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Glofit-GemOx</b>				
Glofitamab	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1–2	14
		Vorbehandlung mit Obinutuzumab (i.v.)	1	1
		<i>Prämedikation<sup>a</sup></i>		
		Glukokortikoide (i.v.) <sup>b</sup> (Zyklus 1–3): Dexamethason (20 mg i.v.)	1–3 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
		H1-Antihistaminikum <sup>c</sup> : Diphenhydramin (50 mg i.v.)	1–3 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	
		Analgetikum/ Antipyretikum <sup>d</sup> : Paracetamol (1 000 mg oral)	1–3 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	8	
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	8	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>2L DLBCL CAR-T-ja</b>					
Axicabtagen ciloleucel	Patienten mit R/R DLBCL	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	1	1	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3	6	
		<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>			
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	1	1	
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	1	1	
		Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (EBM – 32618)	1	1	
		HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (EBM – 32575)	1	1	
Lisocabtagen maraleucel	Patienten mit R/R DLBCL	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	1	1	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3	6
		<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>		
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	1	1
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	1	1
		Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (EBM – 32618)	1	1
		HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (EBM – 32575)	1	1
<b>2L DLBCL CAR-T-nein</b>				
Pola-BR				
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	6
Bendamustin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	12
Rituximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	6
		<i>Prämedikation</i>		
		Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1	6
		Analgetikum/ Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		<i>HBV-Diagnostik</i>		
		Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	1	1
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	1	1
<b>Tafa-Len</b>				
Tafasitamab	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2–5	33
Lenalidomid		<i>HBV-Diagnostik</i>		
		Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	1	1
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	1	1
	Hepatitis-B HBs-Antikörper (EBM – 32617)	1	1	
<b>3L+ DLBCL CAR-T-ja</b>				
Axicabtagen ciloleucel	Patienten mit R/R DLBCL	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	1	1
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3	6
		<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>		
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	1	1
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
		Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (EBM – 32618)	1	1	
		HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (EBM – 32575)	1	1	
Lisocabtagen maraleucel	Patienten mit R/R DLBCL	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	1	1	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3	6	
		<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>			
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	1	1	
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	1	1	
		Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (EBM – 32618)	1	1	
		HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (EBM – 32575)	1	1	
Tisagenlecleucel	Patienten mit R/R DLBCL	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	1	1	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3	6	
		<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>			
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	1	1	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
		Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (EBM – 32614)	1	1	
		Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (EBM – 32618)	1	1	
		HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (EBM – 32575)	1	1	
<b>3L+ DLBCL CAR-T-nein</b>					
Epcoritamab	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1–4	28	
		<i>Prämedikation (Zyklus 1)</i>			
		Glukokortikoid <sup>e</sup> : Dexamethason (15 mg oral oder i.v.)	16	16	
		H1-Antihistaminikum <sup>f</sup> : Diphenhydramin (50 mg oral)	4	4	
		Analgetikum/ Antipyretikum <sup>g</sup> : Paracetamol (1 000 mg oral)	4	4	
Glofitamab	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1–2	14	
		Vorbehandlung mit Obinutuzumab (i.v.)	1	1	
		<i>Prämedikation (inklusive Prämedikation für Obinutuzumab)</i>			
		Glukokortikoide (i.v.) <sup>b</sup> (Zyklus 1–3): Dexamethason (20 mg i.v.)	1–3 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>	
		H1-Antihistaminikum <sup>c</sup> : Diphenhydramin (50 mg i.v.)	1–3 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Analgetikum/ Antipyretikum <sup>d</sup> : Paracetamol (1 000 mg oral)	1–3 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>
Loncastuximab tesirin	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		<i>Prämedikation</i>		
		Dexamethason (2x 4 mg/Tag)	6	104,4
Pola-BR				
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	6
Bendamustin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2	12
Rituximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	6
		<i>Prämedikation</i>		
		Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	1	6
		Analgetikum/ Antipyretikum (z. B. Paracetamol)	1	6
		<i>HBV-Diagnostik</i>		
		Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	1	1
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tafa-Len				
Tafasitamab	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2–5	33
Lenalidomid		<i>HBV-Diagnostik</i>		
		Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	1	1
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	1	1
	Hepatitis-B HBs-Antikörper (EBM – 32617)	1	1	
a: Inklusive Prämedikation für Obinutuzumab b: 20 mg Dexamethason oder 100 mg Prednison/Prednisolon oder 80 mg Methylprednisolon c: Zum Beispiel 50 mg Diphenhydramin d: Zum Beispiel 1 000 mg Paracetamol e: Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent f: Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent g: Paracetamol (650 bis 1 000 mg oral) Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: Intravenös; Pola-BR: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab; R/R: Rezidiviert/refraktär; Tafa-Len: Tafasitamab, Lenalidomid				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

### **Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen, parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und sonstiger parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe**

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinaus durch die Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert und als sonstige GKV-Leistungen definiert (vgl. etwa Tragende Gründe des G-BA zum Beschluss über Loncastuximab tesirin vom 02.11.2023) (13).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

*„Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage. Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“*

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen bzw. parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit den in Anhang 3 der Hilfstaxe aufgeführten Wirkstoffen fallen pro applikationsfertiger Einheit 81 € an. Für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen kann ein Zuschlag von 54 € berechnet werden.

Für alle in diesem Dossier betrachteten Therapieregime, die einen monoklonalen Antikörper enthalten, wird pro Infusion ein Zuschlag für die Herstellung in Höhe von 100 € (Glofitamab einschließlich der Vorbehandlung mit Obinutuzumab, Rituximab, Tafasitamab, Loncastuximab tesirin und Epcoritamab) berechnet. Für alle in diesem Dossier betrachteten Therapieregime, die einen der Wirkstoffe enthalten, die in Anhang 3 der der Hilfstaxe aufgeführt sind, wird pro Infusion ein Zuschlag für die Herstellung in Höhe von 81 € erhoben. Dies gilt für das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin. Für alle Zytostatika, sofern sie nicht explizit oral verabreicht werden, wird entsprechend ebenfalls ein Zuschlag in Höhe von 100 € pro Infusion berechnet. Dies gilt für die Wirkstoffe Bendamustin, Gemcitabin und Oxaliplatin. Die Applikationsart der Zytostatika wird in Abschnitt 3.3.2 in den Dosierungsschemata der jeweiligen Therapieregime beschrieben.

Die Anzahl der notwendigen Infusionen pro Jahr ist jeweils Tabelle 3-14 zu entnehmen.

### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Gemäß der bisherigen Herangehensweise des G-BA werden zusätzliche Kosten, welche der GKV entstehen, nur berücksichtigt, wenn diese direkt mit der Verabreichung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Die dabei anfallenden Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen sind nur zu berücksichtigen, wenn sie entsprechend der Fachinformation regelhaft erforderlich sind

(vgl. etwa Tragende Gründe des G-BA zum Beschluss über Polatuzumab Vedotin vom 02.11.2023) (14).

### **Glofitamab**

Laut der Fachinformation fallen für Glofitamab zusätzlich notwendige GKV-Kosten an (1). Die Prämedikation der Monotherapie entspricht der der Kombitherapie Glofit-GemOx.

#### ***Vorbehandlung mit Obinutuzumab***

An Tag 1 des 1. Zyklus (7 Tage vor der ersten Glofitamab Infusion) muss eine Vorbehandlung mit Obinutuzumab (GAZYVARO®) zur Depletion der B-Zellen erfolgen. Hierbei werden einmalig 1 000 mg Obinutuzumab intravenös (i.v.) verabreicht. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Obinutuzumab GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 2.499,47 €. Des Weiteren fällt für Obinutuzumab noch eine Prämedikation mit einem intravenösen Glukokortikoid (100 mg Prednison/Prednisolon oder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon), einem oralen Analgetikum/ Antipyretikum (z. B. 1 000 mg Paracetamol) sowie einem Antihistaminikum (z. B. 50 mg Diphenhydramin) an. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden im Folgenden die Kosten für die Prämedikation von Obinutuzumab mit denen für die Prämedikation von Glofitamab zusammengefasst.

#### ***Prämedikation***

In Zyklus 1 bis 3 muss mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Glofitamab sowie vor der einmaligen Infusion von Obinutuzumab ein intravenöses Glukokortikoid (20 mg Dexamethason oder 100 mg Prednison/Prednisolon oder 80 mg Methylprednisolon) verabreicht werden. Dementsprechend werden 20 mg Dexamethason an fünf Behandlungstagen intravenös verabreicht. Für jeden Behandlungstag sind daher fünf Ampullen à 4 mg Dexamethason einzusetzen. Bei einer Anzahl von 4 Therapietagen mit Glofitamab in 3 Zyklen sowie einem Therapietag mit Obinutuzumab resultiert hieraus ein Jahresverbrauch von 100 mg Dexamethason. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 25 Ampullen à 4 mg. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Dexamethason GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 39,62 € (DEXAMETHASON MP Ampullen 4 mg, 10 Stück, 13,73 € pro Packung, DEXAMETHASON MP Ampullen 4 mg, 5 Stück, 12,16 € pro Packung).

Ein Antihistaminikum (z. B. 50 mg Diphenhydramin) wird mindestens 30 Minuten vor der Infusion mit Glofitamab sowie vor der einmaligen Infusion von Obinutuzumab verabreicht (1). Diphenhydramin ist die aktive Form von Dimenhydrinat. Dimenhydrinat wird im ersten Zyklus dreimal (Tag 1 vor der Obinutuzumab Infusion sowie an Tag 8 und 15 vor der Glofitamab Infusion), in den folgenden Zyklen einmal (an Tag 1 vor der Glofitamab Infusion) in einer Dosierung von 50 mg gegeben, entsprechend einer Tablette. Bei 12 Zyklen ergibt sich ein Verbrauch von 14 Tabletten einer 20 Tabletten-Packung mit 50 mg Dimenhydrinat pro Tablette. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Dimenhydrinat GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 3,10 € (REISETABLETTEN Sanavita 50 mg Tabletten, 20 Stück, 3,10 € pro Packung).

Paracetamol wird gemäß Fachinformation als Einzeldosis mit 1 000 mg vor jeder Infusion von Glofitamab oder Obinutuzumab gegeben, entsprechend zwei Tabletten à 500 mg (1, 15). Bei 13 Zyklen ergibt sich ein Verbrauch von 28 Tabletten, dies entspricht zwei Packungen Paracetamol 500 mg, eine Packung mit 10 Tabletten und eine Packung mit 20 Tabletten. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Paracetamol GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 2,22 € (PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 10 Stück, 0,91 € pro Packung, PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 20 Stück, 1,31 € pro Packung).

## **Tafa-Len**

### ***HBV-Screening***

Entsprechend der Fachinformation von Lenalidomid ist vor dem Therapiebeginn der Hepatitis-B-Virus-Status zu ermitteln (16). Daher sind die EBM-Ziffern „Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus“ (EBM – 32781), „Hepatitis-B Antikörper-Status“ (EBM – 32614) und „HBs-Antikörper“ (EBM – 32617) zu berücksichtigen.

## **Pola-BR**

Laut den Fachinformationen für Polatuzumab Vedotin und Rituximab soll eine Prämedikation vor jeder Anwendung angewendet werden (5, 17). Diese besteht aus einem Analgetikum/Antipyretikum wie Paracetamol und einem Antihistaminikum wie Diphenhydramin (17). Da die Prämedikation bereits im Rahmen der Therapie mit Rituximab gegeben wird, ist für Polatuzumab Vedotin keine eigene Vortherapie erforderlich (5). Da die Therapie zeitlich begrenzt ist, muss bei der Prämedikation mit einem Verwurf der Medikamente gerechnet werden.

### ***Prämedikation***

Ein Antihistaminikum (z. B. 50 mg Diphenhydramin) wird vor der Infusion mit Rituximab verabreicht. Dimenhydrinat wird im ersten Zyklus zweimal, in den folgenden Zyklen einmal in einer Dosierung von 50 mg gegeben, entsprechend einer Tablette. Bei 6 Zyklen ergibt sich ein Verbrauch von 6 Tabletten einer 20 Tabletten-Packung mit 50 mg Dimenhydrinat. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Dimenhydrinat GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 3,10 € (REISETABLETTEN Sanavita 50 mg Tabletten, 20 Stück, 3,10 € pro Packung).

Paracetamol wird gemäß Fachinformation als Einzeldosis 500 bis 1 000 mg gegeben, entsprechend ein bis zwei Tabletten (17). Bei 6 Zyklen ergibt sich ein Verbrauch von sechs bis zwölf Tabletten einer 500 mg Packung Paracetamol. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Paracetamol GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 0,91 € – 1,31 € (PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 10 Stück, 0,91 € pro Packung, PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 20 Stück, 1,31 € pro Packung).

Entsprechend der Fachinformation von Rituximab ist vor dem Therapiebeginn der Hepatitis-B-Virus-Status zu ermitteln (17). Daher sind die EBM-Ziffern „Hepatitis-B

Oberflächenantigenstatus“ (EBM-32781) und „Hepatitis-B Antikörper-Status“ (EBM-32614) zu berücksichtigen.

### **Epcoritamab**

Laut der Fachinformation fallen für Epcoritamab zusätzlich notwendige GKV-Kosten an (7). Die Fachinformation für Epcoritamab setzt eine Prämedikation vor der Anwendung von Epcoritamab im ersten Zyklus voraus (7). Diese besteht aus einem Glukokortikoid wie Prednisolon oder Dexamethason am Tag vor jeder Anwendung sowie an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder Anwendung von Epcoritamab in Zyklus 1. Des Weiteren wird ein Analgetikum/Antipyretikum wie Paracetamol sowie ein Antihistaminikum wie Diphenhydramin vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab gegeben (7). Da die Therapie zeitlich begrenzt ist, muss bei der Prämedikation mit einem Verwurf der Medikamente gerechnet werden.

#### ***Prämedikation Zyklus 1***

Dexamethason (15 mg, oral oder i.v.) muss 30–120 Minuten vor jeder Anwendung sowie an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder Anwendung von Epcoritamab in Zyklus 1 gegeben werden. Dementsprechend werden 15 mg Dexamethason an 16 Behandlungstagen intravenös verabreicht. Für jeden Behandlungstag sind daher zwei Ampullen à 8 mg Dexamethason einzusetzen. Bei einer Anzahl von 16 Therapietagen in Zyklus 1 resultiert hieraus ein Jahresverbrauch von 240 mg Dexamethason. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 32 Ampullen à 8 mg. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Dexamethason GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 45,42 € (DEXAGALEN 8 mg injekt Injektionslösung, 3 Stück, 12,20 € pro Packung, DEXAGALEN 8 mg injekt Injektionslösung, 30 Stück, 33,22 € pro Packung).

Ein Antihistaminikum (z. B. 50 mg Diphenhydramin) wird vor der Infusion mit Rituximab verabreicht. Dimenhydrinat wird in Zyklus 1 viermal in einer Dosierung von 50 mg gegeben, entsprechend einer Tablette. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 4 Tabletten einer 20 Tabletten-Packung mit 50 mg Dimenhydrinat. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Dimenhydrinat GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 3,10 € (REISETABLETTEN Sanavita 50 mg Tabletten, 20 Stück, 3,10 € pro Packung).

Paracetamol wird gemäß Fachinformation als Einzeldosis 650 bis 1 000 mg vor der Infusion mit Epcoritamab gegeben (7). Da in Deutschland keine 650 mg Paracetamol Tabletten im Handel sind, wird eine Dosierung von 1.000 mg angenommen. Bei 4 Behandlungstagen in Zyklus 1 ergibt sich ein Verbrauch von 8 Tabletten einer 500 mg Packung Paracetamol. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Paracetamol GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 0,91 € (PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 10 Stück, 0,91 € pro Packung).

**Loncastuximab tesirin**

Laut der Fachinformation fallen für Loncastuximab tesirin zusätzlich notwendige GKV-Kosten an (8).

**Prämedikation**

Um die durch Pyrrolbenzodiazepin bedingten toxischen Wirkungen abzumildern erfolgt eine Medikation mit Dexamethason. Dabei erfolgt die Gabe von Dexamethason 4 mg oral oder intravenös zweimal täglich über drei Tage, beginnend am Tag vor der Locastuximab tesirin Infusion. Dies entspricht 3 Behandlungstagen pro Zyklus mit je 2 Gaben pro Behandlungstag. Bei 17,4 Behandlungszyklen ergibt sich ein Verbrauch von 104,4 Ampullen à 4 mg Dexamethason. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Dexamethason GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 74,57 € (DEXAFLAM injekt 4 mg Ampullen, 100 Stück, 62,41 € pro Packung, DEXAMETHASON MP Ampullen 4 mg, 5 Stück, 12,16 € pro Packung).

**CAR-T-Zellen**

Gemäß den Fachinformationen von Axicabtagen ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel sind Patienten vor Therapiebeginn auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis-B, Hepatitis-C und HIV zu testen (2–4). Entsprechend sind die EBM-Ziffern „Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus“ (EBM – 32781), „Hepatitis-B Antikörper-Status“ (EBM – 32614), „HCV-Antikörper-Status“ (EBM – 32618) und „HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status“ (EBM – 32575) heranzuziehen.

**Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor einer Therapie mit CAR-T-Zellen**

Vor der Therapie mit CAR-T-Zellen ist eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin zur Lymphozytendepletion erforderlich. Je nach CAR-T-Zelltherapie variieren die Dosierungsschemata der Chemotherapien (2–4). Im Folgenden werden die Kosten für die Chemotherapie der jeweiligen CAR-T-Zelltherapien beschrieben.

*Axicabtagen ciloleucel*

Cyclophosphamid wird in Abhängigkeit von der KOF ( $500 \text{ mg/m}^2$ ) dosiert (2). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Cyclophosphamid eine Dosis von 956 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind daher zwei Durchstechflaschen à 500 mg Cyclophosphamid einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 6 Durchstechflaschen à 500 mg. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Cyclophosphamid GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 73,42 € (ENDOXAN 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Stück, 73,42 € pro Packung).

Fludarabin wird in Abhängigkeit von der KOF ( $30 \text{ mg/m}^2$ ) dosiert (2). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Fludarabin eine Dosis von 57,4 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind daher 2 Durchstechflaschen à 50 mg Fludarabin einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 6 Durchstechflaschen à 50 mg. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Fludarabin

GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 635,16 € (FLUDARABIN Accord 25 mg/ml, 1 Stück, 111,68 € pro Packung und FLUDARABIN HEXAL 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusions Lösung, 5 Stück, 523,48 € pro Packung).

#### *Lisocabtagen maraleucel*

Cyclophosphamid wird in Abhängigkeit von der KOF (300 mg/m<sup>2</sup>) dosiert (3). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Cyclophosphamid eine Dosis von 573,6 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind daher 3 Durchstechflaschen à 200 mg Cyclophosphamid einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 9 Durchstechflaschen à 200 mg. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Cyclophosphamid GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 64,60 € (ENDOXAN 200 mg, 10 Stück).

Fludarabin wird in Abhängigkeit von der KOF (30 mg/m<sup>2</sup>) dosiert (3). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Fludarabin eine Dosis von 57,4 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind daher 2 Durchstechflaschen à 50 mg Fludarabin einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 6 Durchstechflaschen à 50 mg. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Fludarabin GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 635,16 € (FLUDARABIN Accord 25 mg/ml, 1 Stück, 111,68 € pro Packung und FLUDARABIN HEXAL 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusions Lösung, 5 Stück, 523,48 € pro Packung).

#### *Tisagenlecleucel*

Cyclophosphamid wird in Abhängigkeit von der KOF (250 mg/m<sup>2</sup>) dosiert (4). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Cyclophosphamid eine Dosis von 478 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche à 500 mg Cyclophosphamid einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 3 Durchstechflaschen à 500 mg. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Cyclophosphamid GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 60,57 € (ENDOXAN 500 mg, 1 Stück, 20,19 € pro Packung).

Fludarabin wird in Abhängigkeit von der KOF (25 mg/m<sup>2</sup>) dosiert (4). Ausgehend von einem Unisex-Standardpatienten ergibt sich für Fludarabin eine Dosis von 47,8 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag ist daher eine Durchstechflasche à 50 mg Fludarabin einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 3 Durchstechflaschen à 50 mg. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte ergeben sich für Fludarabin GKV-relevante Arzneimittelkosten in Höhe von 335,04 € (FLUDARABIN Accord 25 mg/ml, 1 Stück, 111,68 € pro Packung).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern <sup>a</sup>	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit den in Anhang 3 aufgeführten Wirkstoffen <sup>a</sup>	81,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung <sup>a</sup>	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen <sup>b</sup>	54,00 €
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	5,06 €
Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	5,43 €
Hepatitis-B HBs-Antikörper (EBM – 32617)	5,06 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (EBM – 32618)	9,02 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (EBM – 32575)	4,09 €
Vorbehandlung mit Obinutuzumab <sup>c</sup> zur B-Zelldepletion (einmalige Gabe von 1 000 mg)	2.499,47 €
Glofitamab Prämedikation <sup>d</sup>	<b>8,23 €</b>
Glukokortikoide (i.v.; Zyklus 1–3) <sup>e</sup> : Dexamethason (20 mg i.v.)	7,92 € pro Behandlungstag
Antihistaminikum <sup>f</sup> : Dimenhydrinat (50 mg)	0,15 € pro Behandlungstag
Analgetikum/ Antipyretikum <sup>g</sup> : Paracetamol (1 000 mg oral)	0,15 € pro Behandlungstag

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion – Axicabtagen ciloleucel:	<b>708,58 €</b>
Cyclophosphamid i.v. (3-mal 956 mg)	73,42 €
Fludarabin i.v. (3-mal 57,4 mg)	635,16 €
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion – Lisocabtagen maraleucel	<b>699,76 €</b>
Cyclophosphamid i.v. (3-mal 573,6 mg)	64,60 €
Fludarabin i.v. (3-mal 57,4 mg)	635,16 €
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion – Tisagenlecleucel	<b>395,61 €</b>
Cyclophosphamid i.v. (3-mal 478 mg)	60,57 €
Fludarabin i.v. (3-mal 47,8 mg)	335,04 €
Rituximab Prämedikation	<b>0,24–0,29 €</b>
Antihistaminikum: Dimenhydrinat (50 mg)	0,15 € pro Behandlungstag
Analgetikum/ Antipyretikum <sup>h</sup> : Paracetamol (500-1 000 mg oral)	0,09–0,13 € pro Behandlungstag
Epcoritamab Prämedikation (Zyklus 1)	<b>3,09 €</b>
Glukokortikoid <sup>i</sup> : Dexamethason (15 mg oral oder i.v.)	2,75 € pro Behandlungstag
H1-Antihistaminikum <sup>k</sup> : Dimenhydrinat (50 mg oral oder i.v.)	0,15 € pro Behandlungstag
Analgetikum/ Antipyretikum <sup>l</sup> : Paracetamol (1 000 mg oral)	0,18 € pro Behandlungstag
Loncastumximab tesirin Prämedikation	<b>1,42 €</b>
Dexamethason <sup>m</sup> (2-mal täglich 4 mg oral oder i.v.)	1,42 € pro Behandlungstag

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<p>a: Arbeitspreise gemäß Schiedsspruch vom 14. Oktober 2022</p> <p>b: gemäß Hilfstaxe für Apotheken</p> <p>c: Die Kosten für Obinutuzumab ergeben sich aus den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 01.05.2025): Taxe-VK: 2.649,25 €, Pflichtrabatt des pharmazeutischen Herstellers: 148,01 €, Pflichtrabatt der Apotheke: 1,77 €.</p> <p>d: Die Prämedikation für Glofitamab schließt die Prämedikation für Obinutuzumab mit ein</p> <p>e: 20 mg Dexamethason oder 100 mg Prednison/Prednisolon oder 80 mg Methylprednisolon</p> <p>f: Zum Beispiel 50 mg Diphenhydramin</p> <p>g: Zum Beispiel 1 000 mg Paracetamol</p> <p>h: Zum Beispiel Paracetamol</p> <p>i: Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent</p> <p>k: Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent</p> <p>l: Paracetamol (650 bis 1 000 mg oral)</p> <p>m: Dexamethason 4 mg 3 Tage lang zweimal täglich peroral oder intravenös.</p> <p>Preis- und Produktstand: 01.05.2025</p> <p>Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zur Ermittlung der Kosten für einzelne zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Tabelle 3-15 wurden die Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 03.2025) (18) sowie die Lauer-Taxe und der Einheitliche Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 2. Quartal 2025) herangezogen (19). Angaben zu den Dosierungsschemata der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor einer Therapie mit CAR-T-Zellen wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen (2–4).

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Glofit-GemOx				
Glofitamab	Patienten mit R/R DLBCL	Vorbehandlung mit Obinutuzumab (GAZYVARO® 1 000 mg Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück)	2.499,47 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 148,01 € <sup>b</sup> )	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.400,00 €	
		<i>Prämedikation<sup>c</sup></i>		
		Glukokortikoide (i.v.) <sup>d</sup> (Zyklus 1–3): Dexamethason (20 mg i.v.) (DEXAMETHASON MP Ampullen 4 mg, 10 Stück)	40,54 € 13,73 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 0,36 € <sup>b</sup> )	
		(DEXAMETHASON MP Ampullen 4 mg, 5 Stück)	12,16 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 0,23 € <sup>b</sup> )	
		H1-Antihistaminikum <sup>e</sup> : Diphenhydramin (50 mg) (REISETABLETTEN Sanavita 50 mg Tabletten, 20 Stück)	3,10 € 3,10 € (0,16 € <sup>a</sup> ; n.a.)	
		Analgetikum/ Antipyretikum <sup>f</sup> : Paracetamol (1 000 mg oral) (PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 10 Stück)	2,19 € 0,91 € (0,05 € <sup>a</sup> ; n.a.)	
		(PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 20 Stück)	1,31 € (0,07 € <sup>a</sup> ; n.a.)	
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	800,00 €	
Oxaliplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	800,00 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>2L DLBCL CAR-T-ja</b>				
Axicabtagen ciloleucel	Patienten mit R/R DLBCL	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	708,58 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €	
		<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>		
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 3278a)	5,06 €	
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	5,43 €	
		Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (EBM – 32618)	9,02 €	
		HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper- Status (EBM – 32575)	4,09 €	
Lisocabtagen maraleucel	Patienten mit R/R DLBCL	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	699,76 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €	
		<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>		
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 3278a)	5,06 €	
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	5,43 €	
		Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (EBM – 32618)	9,02 €	
		HIV	4,09 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
		HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (EBM – 32575)		
<b>2L DLBCL CAR-T-nein</b>				
Pola-BR				
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit einem in Anhang 3 aufgeführten Wirkstoff <sup>f</sup>	486,00 €	
Bendamustin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.200,00 €	
Rituximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	600,00 €	
		<i>Prämedikation</i>		
		Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	3,10 €	
		(REISETABLETTEN Sanavita 50 mg Tabletten, 20 Stück)	3,10 € (0,16 € <sup>a</sup> ; n.a.)	
		Analgetikum/ Antipyretikum (z. B. Paracetamol):	0,91–1,31 €	
		Paracetamol 500 mg (PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 10 Stück)	0,91 € (0,05 € <sup>a</sup> ; n.a.)	
		Paracetamol 1 000 mg (PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 20 Stück)	1,31 € (0,07 € <sup>a</sup> ; n.a.)	
		<i>HBV-Diagnostik</i>		
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 3278a)	5,06 €			
Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	5,43 €			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Tafa-Len			
Tafasitamab	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	3.300,00 €
Lenalidomid		<i>HBV-Diagnostik</i>	
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	5,06 €
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	5,43 €
		Hepatitis-B HBs-Antikörper (EBM – 32617)	5,06 €
<b>3L+ DLBCL CAR-T-ja</b>			
Axicabtagen ciloleucel	Patienten mit R/R DLBCL	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	708,58 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
		<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>	
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	5,06 €
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	5,43 €
		Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (EBM – 32618)	9,02 €
		HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (EBM – 32575)	4,09 €
Lisocabtagen maraleucel	Patienten mit R/R DLBCL	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	699,76 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
		<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>	
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	5,06 €
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	5,43 €
		Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (EBM – 32618)	9,02 €
		HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (EBM – 32575)	4,09 €
Tisagenlecleucel	Patienten mit R/R DLBCL	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	395,61 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
		<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>	
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 32781)	5,06 €
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	5,43 €
		Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (EBM – 32618)	9,02 €
		HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (EBM – 32575)	4,09 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>3L+ DLBCL CAR-T nein</b>			
Epcoritamab	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.800,00 €
		<i>Prämedikation</i>	
		Glukokortikoid <sup>g</sup> : Dexamethason 15 mg oral oder i.v. (DEXAGALEN 8 mg injekt Injektionslösung, 3 Stück)	45,42 € 12,20 € (1,77 € <sup>a</sup> ; n.a. <sup>b</sup> )
		(DEXAGALEN 8 mg injekt Injektionslösung, 30 Stück)	33,22 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 3,20 € <sup>b</sup> )
		H1-Antihistaminikum <sup>h</sup> : Diphenhydramin (50 mg i.v. oder oral) (REISETABLETTEN Sanavita 50 mg Tabletten, 20 Stück)	3,10 € 3,10 € (0,16 € <sup>a</sup> ; n.a.)
		Analgetikum/ Antipyretikum <sup>i</sup> : Paracetamol (1 000 mg oral) (PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 10 Stück)	0,91 € 0,91 € (0,05 € <sup>a</sup> ; n.a.)
Glofitamab	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.400,00 €
		Vorbehandlung mit Obinutuzumab (GAZYVARO <sup>®</sup> 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat, 1 Stück)	2.499,47 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 148,01 € <sup>b</sup> )
		<i>Prämedikation<sup>c</sup></i>	
		Glukokortikoide (i.v.) <sup>d</sup> (Zyklus 1 – 3): Dexamethason (20 mg i.v.) (DEXAMETHASON MP Ampullen 4 mg, 10 Stück)	39,62 € 13,73 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 0,36 € <sup>b</sup> )
		(DEXAMETHASON MP Ampullen 4 mg, 5 Stück)	12,16 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 0,23 € <sup>b</sup> )
		H1-Antihistaminikum <sup>e</sup> : Diphenhydramin (50 mg) (REISETABLETTEN Sanavita 50 mg Tabletten, 20 Stück)	3,10 € 3,10 € (0,16 € <sup>a</sup> ; n.a.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Analgetikum/ Antipyretikum <sup>f</sup> : Paracetamol (1 000 mg oral)	2,19 €
		(PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 10 Stück)	0,91 € (0,05 € <sup>a</sup> ; n.a.)
		(PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 20 Stück)	1,31 € (0,07 € <sup>a</sup> ; n.a.)
Loncastuximab tesirin	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
		<i>Prämedikation</i>	
		Dexamethason (2x 4 mg oral oder i.v.)	74,57 €
		(DEXAFLAM injekt 4 mg Ampullen, 100 Stück)	62,41 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 7,66 € <sup>h</sup> )
		(DEXAMETHASON MP Ampullen 4 mg, 5 Stück)	12,16 € (1,77 € <sup>a</sup> ; 0,23 <sup>h</sup> )
Pola-BR			
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit einem in Anhang 3 aufgeführten Wirkstoff <sup>a</sup>	486,00 €
Bendamustin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.200,00 €
Rituximab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	600,00 €
<i>Prämedikation</i>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
		Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)	3,10 €	
		(REISETABLETTEN Sanavita 50 mg Tabletten, 20 Stück)	3,10 € (0,16 € <sup>a</sup> ; n.a.)	
		Analgetikum/ Antipyretikum (z. B. Paracetamol): Paracetamol 500 mg (PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 10 Stück)	0,91–1,31 €  0,91 € (0,05 € <sup>a</sup> ; n.a.)	
		Paracetamol 1 000 mg (PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten, 20 Stück)	1,31 € (0,07 € <sup>a</sup> ; n.a.)	
		<i>HBV-Diagnostik</i>		
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 3278a)	5,06 €	
	Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	5,43 €		
Tafa-Len				
Tafasitamab	Patienten mit R/R DLBCL	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	3.300,00 €	
Lenalidomid		<i>HBV-Diagnostik</i>		
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM – 3278a)	5,06 €	
		Hepatitis-B HBV Antikörper-Status (EBM – 32614)	5,43 €	
	Hepatitis-B HBs-Antikörper (EBM – 32617)	5,06 €		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
a: Rabatt nach §130 SGB V b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1 SGB V c: 20 mg Dexamethason oder 100 mg Prednison/Prednisolon oder 80 mg Methylprednisolon d: Zum Beispiel 1 000 mg Paracetamol e: Zum Beispiel 50 mg Diphenhydramin f: Wirkstoffe, für die nach Ziffer 8 Satz 3 der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig ist, dies gilt für Polatuzumab Vedotin (18). g: Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent h: Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent i: Paracetamol (650 bis 1 000 mg oral) Preis- und Produktstand: 01.05.2025 Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; ml: Milliliter; Pola-BR: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab; R/R: Rezidiert/refraktär			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Glofit-GemOx</b>					
Glofitamab		155.157,62 €	2.544,41 €	1.400,00 €	159.102,03 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Gemcitabin	Patienten mit R/R DLBCL	1.439,36 €	-	800,00 €	2.239,36 €
Oxaliplatin		3.014,24 €	-	800,00 €	3.814,24 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>2L DLBCL CAR-T-ja</b>					
Axicabtagen ciloleucel	Patienten mit R/R DLBCL	230.621,00 €	732,18 €	600,00 €	231.953,18 €
Lisocabtagen maraleucel	Patienten mit R/R DLBCL	227.500,00 €	723,36 €	600,00 €	228.823,36 €
<b>2L DLBCL CAR-T-nein</b>					
Pola-BR					
Polatuzumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL	44.950,80 €	-	486,00 €	45.436,80 €
Bendamustin		5.937,88 €	-	1.200,00 €	7.137,88 €
Rituximab		16.151,40 €	14,90 €	600,00 €	16.766,30 €
Tafa-Len					
Tafasitamab	Patienten mit R/R DLBCL	101.821,50 €	-	3.300,00 €	105.121,50 €
Lenalidomid		462,20 €	15,55 €	-	477,75 €
<b>3L+DLBCL CAR-T-ja</b>					
Axicabtagen ciloleucel	Patienten mit R/R DLBCL	230.621,00 €	732,18 €	600,00 €	231.953,18 €
Lisocabtagen maraleucel	Patienten mit R/R DLBCL	227.500,00 €	723,36 €	600,00 €	228.823,36 €
Tisagenlecleucel	Patienten mit R/R DLBCL	239.000,00 €	419,21 €	600,00 €	240.019,21 €
<b>3L+DLBCL CAR-T-nein</b>					
Epcoritamab	Patienten mit R/R DLBCL	158.803,24 €	49,43 €	2.800,00 €	161.652,67 €
Glofitamab	Patienten mit R/R DLBCL	155.157,62 €	2.544,41 €	1.400,00 €	159.102,03 €
Loncastuximab tesirin	Patienten mit R/R DLBCL	140.659,31 €	74,57 €	1.740,00 €	142.473,88 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Pola-BR					
Polatumumab Vedotin	Patienten mit R/R DLBCL	44.950,80 €	-	486,00 €	45.436,80 €
Bendamustin		5.937,88 €	-	1.200,00 €	7.137,88 €
Rituximab		16.151,40 €	14,90 €	600,00 €	16.766,30 €
Tafa-Len					
Tafasitamab	Patienten mit R/R DLBCL	101.821,50 €	-	3.300,00 €	105.121,50 €
Lenalidomid		462,20 €	15,55 €	-	477,75 €
Abkürzungen: 2L: Zweite Therapielinie; 3L+: Dritte und spätere Therapielinie; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma); Glofit-GemOx: Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin; Pola-BR: Polatumumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin, Rituximab; R/R: Rezidiert/refraktär; Tafa-Len: Tafasitamab, Lenalidomid					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten, für die durch die Behandlung mit Glofit-GemOx ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen erreicht wird, wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 2 147 bis 3 647 geschätzt. Bei der betrachteten Patientengruppe handelt es sich um eine sehr heterogene Population. Da die Wahl der Therapie unter Berücksichtigung von individuellen Faktoren wie der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes erfolgt, können keine verlässlichen Angaben zu Versorgungsanteilen gemacht werden.

### Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile folgende Gegenanzeigen für eine Therapie mit Glofit-GemOx vor (1, 20, 21):

- Stillzeit,
- Myelosuppression (mit Neutrophilenzahlen  $< 2 \times 10^9/l$  und/oder Thrombozytenzahlen  $< 100 \times 10^9/l$ )
- periphere sensorische Neuropathie mit Funktionseinschränkung,
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min).

Neben einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile bestehen bei der Anwendung von Obinutuzumab ebenfalls keine weiteren Kontraindikationen (22).

### **Therapieabbrüche**

Die Therapieabbrüche werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da auch Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch Glofit-GemOx zumindest zeitweise erhalten haben.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund der oben genannten Ausführungen wird keine Einschränkung bei den Versorgungsanteilen erwartet. Es ergeben sich daher keine Änderungen für die beschriebenen Jahrestherapiekosten.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.1**

Die Angaben zum Behandlungsmodus der Therapieregime wurden entweder den jeweiligen Fachinformationen oder Nachschlagewerken für die Herstellung in der Apothekenpraxis bzw. ärztlichen Versorgung oder Publikationen entnommen.

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.2**

Die Angaben zur Dosierung und zum Jahresdurchschnittsverbrauch basieren entweder auf den jeweiligen Fachinformationen oder auf Nachschlagewerken für die Herstellung in der Apothekenpraxis bzw. ärztlichen Versorgung oder auf Angaben zum Dosierungsschema in Publikationen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von KG oder KOF wurden einem Unisex-Standardpatient die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 172,5 cm, durchschnittliches KG: 77,7 kg) (9). Daraus berechnet sich eine KOF von 1,912 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916) (10).

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.3**

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 01.05.2025) berechnet. Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §130 und §130a SGB V, mit Ausnahme der in §130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (23). Der gesetzliche Abschlag des Herstellers wurde der Lauer-Taxe mit Stand 01.05.2025 entnommen, für den Rabatt durch Apotheken wurde der für das Jahr 2025 gültige Rabatt von 1,77 € berücksichtigt.

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.4**

Die Ermittlung der anfallenden Zuschläge für die Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen, parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und sonstiger parenteraler Lösungen erfolgte gemäß Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) (18).

Angaben zu zusätzlichen Kosten für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion im Rahmen der CAR-T-Zelltherapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

### **Beschreibung für Abschnitt 3.3.5**

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet (24).

**Beschreibung für Abschnitt 3.3.6:**

Informationen zu Kontraindikationen basieren auf der Fachinformation zu Glofitamab (COLUMVI®), Gemcitabin (GEMCI-cell®), Oxaliplatin (ELOXATIN®) und Obinutuzumab (GAZYVARO®) (1, 20–22).

**3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation COLUMVI®: Stand April 2025. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/fddb0dc3-6961-4b57-ae2e-06beb81b8583.pdf> [aufgerufen am: 06.05.2025].
2. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta®: Stand Juli 2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/5291c064-b013-4850-af82-073b068d4d9d.pdf> [aufgerufen am: 01.04.2025].
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation BREYANZI® 1,1 – 70 × 106 Zellen/ml / 1,1 – 70 × 106 Zellen/ml Infusionsdispersion: Stand März 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023659/breyanzi-r-1-1-70-10-6-zellen-ml-1-1-70-10-6-zellen-ml-infusionsdispersion?query=BREYANZI> [aufgerufen am: 01.04.2025].
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 106 bis 6 × 108 Zellen Infusionsdispersion: Stand August 2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/3cecf767-9a2a-4c4c-b0b6-91428424f079.pdf> [aufgerufen am: 01.04.2025].
5. Roche Registration GmbH. Fachinformation Polivy®: Stand Oktober 2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/708e956a-db29-4dcf-9851-e0040223a662.pdf> [aufgerufen am: 01.04.2025].
6. Incyte Biosciences Distribution B. V. Fachinformation MINJUVI® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/a860ff2e-8dec-4c01-a16f-eefaba12c58a.pdf> [aufgerufen am: 01.04.2025].
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation tepkinly® 4 mg/0,8 ml Injektionslösung: Stand August 2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/65372a56-a90c-49c5-a62d-8be0719f888f.pdf> [aufgerufen am: 03.04.2025].
8. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Fachinformation Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand November 2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/84dbd2b0-82ea-4aab-950f-0a5243758a9f.pdf> [aufgerufen am: 01.04.2025].

9. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen: Erstergebnisse. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html> [aufgerufen am: 01.04.2025].
10. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition; 5(5):303-11; discussion 312-3, 1989.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023; 2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss; 20.3.2025.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe: Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien); 2.11.2023.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe: Polatuzumab Vedotin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze: rezidivierendes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); 20.6.2024.
15. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Paracetamol ADGC 500mg Tabletten: Stand Mai 2022. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/7bfc162e-7b49-4560-b8ff-f419bf848ee5.pdf> [aufgerufen am: 01.04.2025].
16. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Lenabdor® 2,5 mg/- 5 mg/- 7,5 mg/- 10 mg/- 15 mg/- 20 mg/- 25 mg Hartkapseln: Stand April 2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/b9f576dc-6722-452a-ad44-dcfa895b1a31.pdf> [aufgerufen am: 11.04.2025].
17. Roche Registration GmbH. Fachinformation MabThera® i.v.: Stand Mai 2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/3220b9c3-2bba-48ad-bfa3-cf426fe9e43a.pdf> [aufgerufen am: 01.04.2025].
18. GKV Spitzenverband. Anlagenübersicht zur Hilfstaxe: Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern. [Stand 01. März 2022]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf) [aufgerufen am: 11.04.2025].
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2025. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2025.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2025.pdf) [aufgerufen am: 05.05.2025].
20. STADAPHARM. Fachinformation GEMCI-cell® 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand November 2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/be95a186-1784-44d1-b542-d9770bd8bc02.pdf> [aufgerufen am: 02.04.2025].

21. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation ELOXATIN® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Dezember 2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/15d918d3-bbc7-42fc-a18f-92cb9a02bb79.pdf> [aufgerufen am: 02.04.2025].
22. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro®: Stand September 2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/529180a4-6e2d-4274-88fa-a4a264993380.pdf> [aufgerufen am: 01.04.2025].
23. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 25. Februar 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 64) geändert worden ist.
24. Roche Pharma AG. Herleitung der Therapiekosten für Glofitamab und die zweckmäßige Vergleichstherapie (STARGLO): [Data on file]; 2025.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation von Glofitamab (COLUMVI®) entnommen (1). Dabei wurden die Abschnitte 4.2–4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

#### Dosierung und Art der Anwendung

COLUMVI® darf nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krebspatienten angewendet werden, das Zugang zu geeigneter medizinischer Versorgung hat, um schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome - CRS) und des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) zu behandeln.

Vor der Infusion von COLUMVI® in Zyklus 1 und 2 muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab für die Anwendung im Falle eines CRS zur Verfügung stehen. Der Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab innerhalb von 8 Stunden nach Anwendung der vorherigen Tocilizumab-Dosis muss sichergestellt sein (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

**Vorbehandlung mit Obinutuzumab**

Alle Patienten in den Studien NP30179 und GO41944 (STARGLO) erhielten an Tag 1 von Zyklus 1 (7 Tage vor Beginn der Behandlung mit COLUMVI®) eine Einzeldosis von 1 000 mg Obinutuzumab als Vorbehandlung, um die zirkulierenden und lymphoiden B-Zellen zu verringern (siehe Tabelle 3-19 und jeweils Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Obinutuzumab wurde als intravenöse Infusion mit 50 mg/h verabreicht. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde in Schritten von 50 mg/h alle 30 Minuten bis zu einem Maximum von 400 mg/h gesteigert.

Vollständige Informationen zur Prämedikation, Zubereitung, Verabreichung und Behandlung von Obinutuzumab-Nebenwirkungen sind der Fachinformation von Obinutuzumab zu entnehmen.

**Prämedikation und Prophylaxe***Prophylaxe des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS)*

Columvi® sollte gut hydrierten Patienten verabreicht werden. Die empfohlene Prämedikation für CRS (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) ist in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Prämedikation vor der Infusion von COLUMVI®

Behandlungszyklus (Tag)	Patienten, die eine Prämedikation benötigen	Prämedikation	Verabreichung
<b>Zyklus 1 (Tag 8, Tag 15); Zyklus 2 (Tag 1); Zyklus 3 (Tag 1)</b>	Alle Patienten	20 mg intravenöses Dexamethason <sup>1</sup>	Verabreichung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von COLUMVI® abgeschlossen
		Orale Analgetika/ Antipyretika <sup>2</sup>	Mindestens 30 Minuten vor der Infusion von COLUMVI®
		Anti-Histamin <sup>3</sup>	
<b>Alle nachfolgenden Infusionen</b>	Alle Patienten	Orale Analgetika/ Antipyretika <sup>2</sup>	Mindestens 30 Minuten vor der Infusion von COLUMVI®
		Anti-Histamin <sup>3</sup>	
	Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS aufgetreten ist	20 mg intravenöses Dexamethason <sup>1,4</sup>	Mindestens 1 Stunde vor der Infusion von COLUMVI® abgeschlossen

<sup>1</sup> Falls ein Patient eine Intoleranz gegenüber Dexamethason hat oder Dexamethason nicht verfügbar ist, 100 mg Prednison/Prednisolon oder 80 mg Methylprednisolon verabreichen.

<sup>2</sup> Zum Beispiel 1 000 mg Paracetamol.

<sup>3</sup> Zum Beispiel 50 mg Diphenhydramin.

<sup>4</sup> Soll zusätzlich zur Prämedikation, die für alle Patienten erforderlich ist, verabreicht werden.

**Dosierung**

Die Dosierung von COLUMVI® beginnt mit einem Dosissteigerungsschema (das darauf ausgelegt ist, das Risiko eines CRS zu verringern), das zur empfohlenen Dosis von 30 mg führt.

*Dosissteigerungsschema für COLUMVI® in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin*

COLUMVI® muss als intravenöse Infusion gemäß dem Dosissteigerungsschema verabreicht werden, das zur empfohlenen Dosierung von 30 mg führt (wie in Tabelle 3-19 dargestellt), nachdem die Vorbehandlung mit Obinutuzumab an Tag 1 von Zyklus 1 abgeschlossen wurde.

COLUMVI® wird in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin in den Zyklen 1–8 und als Monotherapie in den Zyklen 9–12 angewendet. Jeder Zyklus dauert 21 Tage.

Tabelle 3-19: Dosissteigerungsschema für COLUMVI® in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL

Behandlungszyklus, Tag	Dosis von COLUMVI® (Dauer der Infusion)	Dosis von Gemcitabin	Dosis von Oxaliplatin
<b>Zyklus 1</b> (Vorbehandlung und Dosissteigerung)	Tag 1	Vorbehandlung mit Obinutuzumab 1 000 mg <sup>a</sup>	
	Tag 2	--	1 000 mg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup>
	Tag 8	2,5 mg (4 Stunden) <sup>c</sup>	--
	Tag 15	10 mg (4 Stunden) <sup>c</sup>	--
<b>Zyklus 2</b>	Tag 1	30 mg (4 Stunden) <sup>c,d</sup>	1 000 mg/m <sup>2</sup> <sup>d</sup>
<b>Zyklus 3 bis 8</b>	Tag 1	30 mg (2 Stunden) <sup>d,e</sup>	1 000 mg/m <sup>2</sup> <sup>d</sup>
<b>Zyklus 9 bis 12</b>	Tag 1	30 mg (2 Stunden) <sup>e</sup>	--

a: Siehe oben „Vorbehandlung mit Obinutuzumab“.

b: Zyklus 1: Gemcitabin vor Oxaliplatin verabreichen. c: Bei Patienten, bei denen unter ihrer vorherigen Dosis COLUMVI® ein CRS auftritt, kann die Infusionsdauer auf bis zu 8 Stunden verlängert werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

d: Zyklen 2 bis 8: COLUMVI® vor Gemcitabin und Oxaliplatin verabreichen. Gemcitabin und Oxaliplatin können an Tag 1 oder 2 gegeben werden.

e Die Infusionszeit kann nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 2 Stunden verkürzt werden, wenn die vorherige Infusion gut vertragen wurde. Wenn bei dem Patienten unter der vorherigen Dosis ein CRS auftrat, sollte die Infusionsdauer bei 4 Stunden gehalten werden.

**Patientenüberwachung**

- Wenn COLUMVI® in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin gegeben wird, müssen die Patienten während der Infusion und über 4 Stunden nach Beendigung der ersten Dosis von COLUMVI® (2,5 mg an Tag 8 von Zyklus 1) auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten, bei denen es bei ihrer vorherigen Infusion zu einem CRS vom Schweregrad  $\geq 2$  gekommen ist, sind nach Abschluss der Infusion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Alle Patienten müssen nach der Gabe von COLUMVI® auf Anzeichen und Symptome des CRS und des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) überwacht werden.

Alle Patienten müssen über Risiko, Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS aufgeklärt und angewiesen werden, sofort das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder ICANS auftreten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### *Dauer der Behandlung*

Die Behandlung mit COLUMVI® in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird für 8 Zyklen empfohlen, gefolgt von 4 Zyklen Columvi® Monotherapie über insgesamt maximal 12 Zyklen COLUMVI® oder bis zur Krankheitsprogression oder nicht beherrschbaren Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt. Jeder Zyklus dauert 21 Tage.

#### *Verspätete oder versäumte Dosen*

Während der Dosissteigerung (wöchentliche Dosierung):

- Nach der Vorbehandlung mit Obinutuzumab, wenn die Dosis von 2,5 mg COLUMVI® um mehr als 1 Woche verspätet ist, ist die Vorbehandlung mit Obinutuzumab zu wiederholen.
- Wenn nach der Verabreichung von 2,5 mg oder 10 mg COLUMVI® ein behandlungsfreies Intervall von 2 Wochen bis 6 Wochen besteht, ist die letzte verträgliche Dosis von COLUMVI® zu wiederholen und die geplante Dosissteigerung fortzusetzen.
- Nach der Verabreichung von 2,5 mg oder 10 mg COLUMVI® muss bei einem behandlungsfreien Intervall von mehr als 6 Wochen die Vorbehandlung mit Obinutuzumab und die schrittweise Dosissteigerung mit COLUMVI® wiederholt werden (siehe Zyklus 1 in Tabelle 3-19).

Nach Zyklus 2 (Dosis von 30 mg):

- Wenn zwischen den Behandlungszyklen mit COLUMVI® ein behandlungsfreies Intervall von mehr als 6 Wochen besteht, ist die Vorbehandlung mit Obinutuzumab und die schrittweise Dosissteigerung von COLUMVI® zu wiederholen (siehe Zyklus 1 in Tabelle 3-19) und dann der vorgesehene Behandlungszyklus (30 mg Dosis) wieder aufzunehmen.

#### *Dosisanpassung*

Dosisreduktionen von COLUMVI® werden nicht empfohlen.

#### *Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS)*

Ein CRS sollte aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes identifiziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie wie Infektionen oder Sepsis zu untersuchen. Wenn ein CRS

vermutet wird, ist es gemäß den Empfehlungen für die CRS-Behandlung, basierend auf den Konsensempfehlungen der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) in Tabelle 3-20, zu behandeln.

Tabelle 3-20: ASTCT-Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

Schweregrad <sup>1</sup>	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von COLUMVI®
<p><b>Grad 1</b> Fieber <math>\geq 38</math> °C</p>	<p>Wenn ein CRS während der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusion vorübergehend unterbrechen und Symptome behandeln</li> <li>• Infusion mit langsamerer Geschwindigkeit wieder aufnehmen, wenn die Symptome abgeklungen sind</li> <li>• Wenn die Symptome wieder auftreten, die laufende Infusion abbrechen</li> </ul> <p>Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptome behandeln</li> </ul> <p>Wenn das CRS nach symptomatischer Behandlung länger als 48 Stunden anhält:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroide in Betracht ziehen<sup>3</sup></li> <li>• Tocilizumab in Betracht ziehen<sup>4</sup></li> </ul> <p>Für CRS, das gleichzeitig mit ICANS auftritt, siehe Tabelle 3-21.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind</li> <li>• Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen<sup>2</sup></li> </ul>
<p><b>Grad 2</b> Fieber <math>\geq 38</math> °C und/oder Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Low-Flow-Sauerstoff über eine Nasenkanüle oder mit „Blow-by“-Technik erfordert</p>	<p>Wenn ein CRS während der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laufende Infusion abbrechen und Symptome behandeln</li> <li>• Corticosteroide verabreichen<sup>3</sup></li> <li>• Tocilizumab in Erwägung ziehen<sup>4</sup></li> </ul> <p>Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptome behandeln</li> <li>• Corticosteroide verabreichen<sup>3</sup></li> <li>• Tocilizumab in Erwägung ziehen<sup>4</sup></li> </ul> <p>Für CRS, das gleichzeitig mit ICANS auftritt, siehe Tabelle 3-21.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• • Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind</li> <li>• • Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen<sup>2</sup></li> <li>• • Patienten nach der Infusion beobachten<sup>5</sup></li> </ul>

Schweregrad <sup>1</sup>	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von COLUMVI®
<p><b>Bei Grad 2: Tocilizumab-Anwendung</b></p> <p>Innerhalb von 6 Wochen dürfen nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab verabreicht werden.</p> <p>Wenn keine vorherige Anwendung von Tocilizumab erfolgt ist oder wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 1 Dosis Tocilizumab angewendet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die erste Dosis Tocilizumab verabreichen<sup>4</sup></li> <li>• Wenn sich innerhalb von 8 Stunden keine Besserung einstellt, die zweite Dosis Tocilizumab verabreichen<sup>4</sup></li> <li>• Nach 2 Dosen Tocilizumab eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen</li> </ul> <p>Wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 2 Dosen Tocilizumab angewendet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur eine Dosis Tocilizumab verabreichen<sup>4</sup></li> <li>• Wenn innerhalb von 8 Stunden keine Besserung eintritt, eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen</li> </ul>		
<p><b>Grad 3</b></p> <p>Fieber <math>\geq 38</math> °C und/oder Hypotonie, die Vasopressoren erfordert (mit oder ohne Vasopressin) und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit High-Flow-Sauerstoff über eine Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske erfordert</p>	<p>Bei Auftreten eines CRS während der Infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laufende Infusion abbrechen und Symptome behandeln</li> <li>• Corticosteroide verabreichen<sup>3</sup></li> <li>• Tocilizumab verabreichen<sup>4</sup></li> </ul> <p>Bei Auftreten eines CRS nach der Infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptome behandeln</li> <li>• Corticosteroide verabreichen<sup>3</sup></li> <li>• Tocilizumab verabreichen<sup>4</sup></li> </ul> <p>Für CRS, das gleichzeitig mit ICANS auftritt, siehe Tabelle 3-21.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind</li> <li>• Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen<sup>2</sup></li> <li>• Patienten nach der Infusion beobachten<sup>5</sup></li> <li>• Falls ein CRS vom Schweregrad <math>\geq 3</math> bei der nachfolgenden Infusion erneut auftritt, ist die Infusion sofort zu beenden und COLUMVI® dauerhaft abzusetzen</li> </ul>
<p><b>Grad 4</b></p> <p>Fieber <math>\geq 38</math> °C und/oder Hypotonie, die eine Behandlung mit mehreren Vasopressoren (ausgenommen Vasopressin) erfordert, und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Sauerstoff durch positiven Druck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erfordert</p>	<p>Wenn das CRS während oder nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• COLUMVI® dauerhaft absetzen und Symptome behandeln</li> <li>• Corticosteroide verabreichen<sup>3</sup></li> <li>• Tocilizumab verabreichen<sup>4</sup></li> </ul> <p>Für CRS, das gleichzeitig mit ICANS auftritt, siehe Tabelle 3-21.</p>	
<p><b>Bei Grad 3 und Grad 4: Tocilizumab-Anwendung</b></p> <p>Innerhalb von 6 Wochen dürfen nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab verabreicht werden.</p> <p>Wenn keine vorherige Anwendung von Tocilizumab erfolgt ist oder wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 1 Dosis Tocilizumab angewendet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die erste Dosis Tocilizumab verabreichen<sup>4</sup></li> </ul>		

Schweregrad <sup>1</sup>	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von COLUMVI®
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn sich innerhalb von 8 Stunden keine Besserung einstellt oder das CRS rasch fortschreitet, die zweite Dosis Tocilizumab verabreichen<sup>4</sup></li> <li>• Nach 2 Dosen Tocilizumab eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen</li> </ul> <p>Wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 2 Dosen Tocilizumab angewendet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur eine Dosis Tocilizumab verabreichen<sup>4</sup></li> <li>• Wenn innerhalb von 8 Stunden keine Besserung eintritt oder das CRS rasch fortschreitet, eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen</li> </ul>		
<p><sup>1</sup> Konsensbewertungskriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee 2019).  <sup>2</sup> Die Infusionsdauer kann je nach Zyklus auf bis zu 8 Stunden verlängert werden (siehe Tabelle 3-19).  <sup>3</sup> Corticosteroide (z. B. 10 mg intravenöses Dexamethason, 100 mg intravenöses Prednisolon, 1 – 2 mg/kg intravenöses Methylprednisolon pro Tag, oder Äquivalent).  <sup>4</sup> Tocilizumab 8 mg/kg intravenös (maximal 800 mg), wie in der Studie NP30179 verabreicht.  <sup>5</sup> Siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation für Häufigkeit und Zeit bis zum Auftreten eines CRS vom Grad <math>\geq 2</math> nach COLUMVI® Dosen von 10 mg und 30 mg.</p>		

### Behandlung des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS)

Bei den ersten Anzeichen von ICANS ist, je nach Art und Schwere, eine unterstützende Therapie, eine neurologische Bewertung und ein Aussetzen der Anwendung von COLUMVI® in Erwägung zu ziehen (siehe Tabelle 3-21). Andere Ursachen für neurologische Symptome sind auszuschließen. Bei Verdacht auf ICANS soll dieses entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 3-21 behandelt werden.

Tabelle 3-21: ICANS-Einstufung und Behandlungsleitfaden

Schweregrad <sup>1</sup>	Auftreten von Symptomen <sup>2</sup>	ICANS Behandlung	
		gleichzeitiges CRS	kein gleichzeitiges CRS
<b>Grad 1</b>	ICE <sup>3</sup> -Score 7-9  Oder getrübler Bewusstseinszustand <sup>4</sup> : wacht spontan auf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRS gemäß Tabelle 3-20 behandeln.</li> <li>• Neurologische Symptome überwachen und nach Ermessen des Arztes eine neurologische Beratung und Beurteilung in Erwägung ziehen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurologische Symptome überwachen und nach Ermessen des Arztes eine neurologische Beratung und Beurteilung in Erwägung ziehen.</li> </ul>

Schweregrad <sup>1</sup>	Auftreten von Symptomen <sup>2</sup>	ICANS Behandlung	
		gleichzeitiges CRS	kein gleichzeitiges CRS
		<p>Die Behandlung mit COLUMVI® aussetzen, bis ICANS abklingt.</p> <p>Nicht-sedierende Arzneimittel gegen Krampfanfälle (z. B. Levetiracetam) zur Prophylaxe von Anfällen in Erwägung ziehen.</p>	
<b>Grad 2</b>	<p>ICE<sup>3</sup>-Score 3-6</p> <p>Oder getrübler Bewusstseinszustand<sup>4</sup>: wacht bei Ansprache auf</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab gemäß Tabelle 3-20 zur Behandlung von CRS anwenden.</li> <li>• Wenn nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eingetreten ist, Dexamethason<sup>5</sup> 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, sofern nicht bereits andere Corticosteroide eingenommen wurden. Die Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason<sup>5</sup> 10 mg intravenös alle 6 Stunden verabreichen.</li> <li>• Die Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen.</li> </ul>
		<p>Die Behandlung mit COLUMVI® aussetzen, bis ICANS abklingt.</p> <p>Nicht-sedierende Arzneimittel gegen Krampfanfälle (z. B. Levetiracetam) zur Prophylaxe von Anfällen in Erwägung ziehen. Neurologische und andere fachärztliche Beratung für eine weitere Bewertung nach Bedarf in Erwägung ziehen.</p>	
<b>Grad 3</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab gemäß Tabelle 3-20 zur Behandlung von CRS anwenden.</li> <li>• Zusätzlich Dexamethason<sup>5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason<sup>5</sup> 10 mg intravenös alle 6 Stunden verabreichen.</li> <li>• Die Anwendung von Dexamethason bis</li> </ul>

Schweregrad <sup>1</sup>	Auftreten von Symptomen <sup>2</sup>	ICANS Behandlung	
		gleichzeitiges CRS	kein gleichzeitiges CRS
	<p>ICE<sup>3</sup>-Score 0-2</p> <p>Oder getrübtter Bewusstseinszustand<sup>4</sup>: wacht nur nach taktilem Reiz auf;</p> <p>Oder Krampfanfälle<sup>4</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeder klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der rasch abklingt, oder</li> <li>• Nicht-convulsive Krampfanfälle im Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen;</li> <li>• Oder erhöhter intrakranieller Druck: fokale/lokale Ödeme in der Neurobildgebung<sup>4</sup></li> </ul>	<p>10 mg intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und die Dosis alle 6 Stunden wiederholen, wenn nicht bereits andere Corticosteroide eingenommen werden. Die Anwendung von Dexamethason bis zum Abklingen auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen</p>	<p>zum Abklingen auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen.</p>
		<p>Die Behandlung mit COLUMVI<sup>®</sup> aussetzen, bis ICANS abklingt.</p> <p>Bei ICANS-Ereignissen des Grades 3, bei denen innerhalb von 7 Tagen keine Besserung eintritt, dauerhaftes Absetzen von COLUMVI<sup>®</sup> in Erwägung ziehen.</p> <p>Nicht-sedierende Arzneimittel gegen Krampfanfälle (z. B. Levetiracetam) zur Prophylaxe von Anfällen in Erwägung ziehen. Neurologische und andere fachärztliche Beratung für eine weitere Bewertung nach Bedarf in Erwägung ziehen.</p>	
<b>Grad 4</b>	<p>ICE<sup>3</sup>-Score 0</p> <p>Oder ein getrübtter Bewusstseinszustand<sup>4</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• der Patient ist nicht aufzuwecken oder benötigt einen starken oder</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tocilizumab gemäß Tabelle 3-20 zur Behandlung von CRS anwenden.</li> <li>• Wie oben beschrieben, oder die Verabreichung von Methylprednisolon 1 000 mg pro Tag intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab in Erwägung ziehen und Verabreichung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason<sup>5</sup> 10 mg intravenös alle 6 Stunden verabreichen.</li> <li>• Die Anwendung von Dexamethason bis zum Abklingen auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen.</li> <li>• Alternativ Verabreichung von Methylprednisolon 1 000 mg pro Tag</li> </ul>

Schweregrad <sup>1</sup>	Auftreten von Symptomen <sup>2</sup>	ICANS Behandlung	
		gleichzeitiges CRS	kein gleichzeitiges CRS
	<p>wiederholten taktilen Reiz, um aufzuwachen, oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stupor oder Koma;</li> </ul> <p>Oder Krampfanfälle<sup>4</sup>, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (&gt; 5 Minuten) oder</li> <li>• wiederholte klinische oder elektrische Krampfanfälle, ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand;</li> </ul> <p>Oder motorische Befunde<sup>4</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tiefe fokale motorische Schwäche, wie z. B. Hemiparese oder Paraparese;</li> </ul> <p>Oder erhöhter intrakranialer Druck/zerebrales Ödem<sup>4</sup>, mit Anzeichen/Symptomen, wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diffuses zerebrales Ödem bei Neurobildgebung oder</li> <li>• Dezerebrations- oder Dekortikationsstarre</li> <li>• Lähmung des VI. Hirnnervs oder</li> <li>• Papillenödem oder</li> <li>• Cushing-Triade</li> </ul>	<p>von Methylprednisolon 1 000 mg pro Tag intravenös für 2 oder mehr Tage fortsetzen.</p>	<p>intravenös über einen Zeitraum von 3 Tagen in Erwägung ziehen; wenn sich die Symptome bessern, wie oben beschrieben behandeln.</p>
		<p>COLUMVI® dauerhaft absetzen.</p> <p>Nicht-sedierende Arzneimittel gegen Krampfanfälle (z. B. Levetiracetam) zur Prophylaxe von Anfällen in Erwägung ziehen. Neurologische und andere fachärztliche Beratung für eine weitere Bewertung nach Bedarf in Erwägung ziehen. Im Falle eines erhöhten intrakranialen Drucks/zerebralen Ödems die institutionellen Leitfäden für die Behandlung beachten.</p>	
<p><sup>1</sup> ASTCT-Konsensbewertungskriterien für ICANS (Lee 2019).</p> <p><sup>2</sup> Die Behandlung wird durch das schwerwiegendste Ereignis bestimmt, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.</p> <p><sup>3</sup> Wenn der Patient aufzuwecken und fähig ist, eine <b>Immuneffektorzellen-assoziierte Enzephalopathie (ICE)-Beurteilung</b> durchzuführen, Folgendes beurteilen: <b>Orientierung</b> (bezogen auf Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte);  <b>Benennung</b> (Benennung von 3 Gegenständen, z. B. Zeigen Sie auf die Uhr, den Stift, den Knopf = 3 Punkte);  <b>Befolgen von Befehlen</b> (z. B. „zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „schließen Sie die Augen und strecken Sie Ihre Zunge heraus“ = 1 Punkt);  <b>Schreiben</b> (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt);  <b>Aufmerksamkeit</b> (Rückrechnung von 100 bis 10 = 1 Punkt).  <b>Wenn der Patient nicht aufzuwecken ist und nicht fähig ist, die ICE-Beurteilung durchzuführen</b> (Grad 4 ICANS) = 0 Punkte.</p> <p><sup>4</sup> Auf keine andere Ursache zurückzuführen.</p> <p><sup>5</sup> Alle Verweise auf die Verabreichung von Dexamethason beziehen sich auf Dexamethason oder ein gleichwertiges Arzneimittel.</p>			

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > Obergrenze des Normalbereichs [*Upper Limit of Normal* - ULN] bis  $\leq 1,5$  x ULN oder Aspartat-Transaminase [AST] > ULN) ist keine Dosisanpassung erforderlich. COLUMVI<sup>®</sup> wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] 30 bis < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. COLUMVI<sup>®</sup> wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von COLUMVI<sup>®</sup> bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht ermittelt. Es liegen keine Daten vor.

### ***Art der Anwendung***

COLUMVI<sup>®</sup> ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

COLUMVI<sup>®</sup> muss vor der intravenösen Anwendung von einer medizinischen Fachkraft unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden. Es muss als intravenöse Infusion über eine separate Infusionsleitung verabreicht werden.

COLUMVI<sup>®</sup> darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung von COLUMVI<sup>®</sup> vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

### ***Gegenanzeigen***

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Obinutuzumab, oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Bitte entnehmen Sie spezifische Gegenanzeigen für Obinutuzumab der Fachinformation für Obinutuzumab.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### ***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### ***CD20-negative Erkrankung***

Es liegen nur begrenzte Daten über Patienten mit CD20-negativem DLBCL vor, die mit COLUMVI® behandelt wurden, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativem DLBCL im Vergleich zu Patienten mit CD20-positivem DLBCL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile verbunden mit der Behandlung von Patienten mit CD20-negativem DLBCL mit COLUMVI® sollten abgewogen werden.

### ***Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)***

Das Auftreten eines CRS, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, wurde bei Patienten berichtet, die COLUMVI® erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die häufigsten Manifestationen eines CRS waren Fieber, Tachykardie, Hypotonie, Schüttelfrost und Hypoxie. Infusionsbedingte Reaktionen sind klinisch möglicherweise nicht von Manifestationen eines CRS zu unterscheiden.

Die meisten CRS-Ereignisse traten nach der ersten Dosis von COLUMVI® auf. Erhöhte Leberfunktionswerte (AST und Alanin-Aminotransferase [ALT] > 3 x ULN und/oder Gesamtbilirubin > 2 x ULN) in Verbindung mit CRS wurden nach Anwendung von COLUMVI® berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten in den Studien NP30179 und GO41944 (STARGLO) wurden 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit COLUMVI® mit Obinutuzumab vorbehandelt, um die zirkulierenden und lymphoiden B-Zellen zu verringern. Alle Patienten sollten eine Prämedikation mit einem Antipyretikum, Antihistaminikum und einem Glucocorticoid erhalten, um das Auftreten von CRS zu verringern (siehe Tabelle 3-20).

Vor der Infusion von COLUMVI® in Zyklus 1 und 2 muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab für die Anwendung im Falle eines CRS zur Verfügung stehen. Der Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab innerhalb von 8 Stunden nach Anwendung der vorherigen Tocilizumab-Dosis muss sichergestellt sein.

Wenn COLUMVI® als Monotherapie angewendet wird, müssen die Patienten während aller Infusionen von COLUMVI® und über mindestens 10 Stunden nach Abschluss der ersten Infusion beobachtet werden.

Wenn COLUMVI® in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin gegeben wird, müssen die Patienten während aller Infusionen von COLUMVI® und über 4 Stunden nach Abschluss der ersten Infusion beobachtet werden.

Vollständige Informationen zur Beobachtung siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von CRS auftreten (siehe *Patientenpass* unten).

Die Patienten sind auf andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie wie Infektionen oder Sepsis zu untersuchen. Ein CRS sollte anhand des klinischen Bildes des Patienten und gemäß dem in Tabelle 3-20 (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) aufgeführten CRS-Behandlungsleitfaden behandelt werden.

### ***Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)***

Nach der Behandlung mit COLUMVI® sind schwerwiegende Fälle des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) aufgetreten, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Das Auftreten von ICANS kann gleichzeitig mit CRS, nach Abklingen von CRS oder ohne CRS, erfolgen. Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen von ICANS können unter anderem Verwirrtheit, getrübler Bewusstseinszustand, Desorientiertheit, Krampfanfälle, Aphasie und Dysgraphie gehören.

Patienten sollten nach der Gabe von COLUMVI® auf Anzeichen und Symptome von ICANS überwacht und unverzüglich behandelt werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome auftreten (siehe *Patientenpass* unten).

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen von ICANS gemäß dem ICANS-Behandlungsleitfaden in Tabelle 3-21 behandeln. Die Behandlung mit COLUMVI® sollte wie empfohlen ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

### ***Patientenpass***

Der verschreibende Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und ICANS sowie über die Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS auftreten. Den Patienten ist der Patientenpass auszuhändigen und sie sind anzuweisen, diesen stets bei sich zu tragen. Im Patientenpass werden die Symptome eines CRS und ICANS beschrieben, bei deren Auftreten der Patient umgehend einen Arzt aufsuchen sollte.

### ***Wechselwirkung mit CYP450-Substraten***

Die anfängliche Freisetzung von Zytokinen, die mit dem Beginn der Behandlung mit COLUMVI® einhergeht, könnte Cytochrom-P450 (CYP450)-Enzyme unterdrücken und zu Schwankungen in der Konzentration von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln führen. Zu Beginn der Therapie mit COLUMVI® sollten Patienten, die mit CYP450-Substraten mit engem therapeutischem Index behandelt werden, überwacht werden, da Schwankungen in der Konzentration von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln zu Toxizität, Wirkungsverlust oder unerwünschten Ereignissen führen können (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

***Schwerwiegende Infektionen***

Bei mit COLUMVI® behandelten Patienten sind schwerwiegende Infektionen (wie Sepsis und Pneumonie) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

COLUMVI® darf Patienten mit einer aktiven Infektion nicht verabreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von COLUMVI® bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Infektionen in der Anamnese, bei Patienten mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen prädisponieren können, oder bei Patienten, die zuvor eine intensive immunsuppressive Behandlung erhalten haben, erwogen wird. Die Patienten sind vor und während der Behandlung mit COLUMVI® auf das Auftreten möglicher bakterieller, Pilz- und neuer oder reaktiver Virusinfektionen zu überwachen und angemessen zu behandeln.

Bei einer aktiven Infektion ist COLUMVI® vorübergehend auszusetzen, bis die Infektion abgeklungen ist. Die Patienten sind anzuweisen, einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten.

Unter der Behandlung mit COLUMVI® wurde febrile Neutropenie berichtet. Patienten mit febriler Neutropenie sind auf eine Infektion zu untersuchen und umgehend zu behandeln.

***Tumor Flare (Schub der Tumorerkrankung)***

Bei Patienten, die COLUMVI® erhielten, wurde über Tumor Flares berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zu den Manifestationen gehörten lokalisierte Schmerzen und Schwellungen.

Entsprechend dem Wirkmechanismus von COLUMVI® sind Tumor Flares nach der Verabreichung von COLUMVI® wahrscheinlich auf den Zustrom von T-Zellen in die Tumorherde zurückzuführen und können ein Fortschreiten der Erkrankung vortäuschen. Ein Tumor Flare impliziert kein Therapieversagen und stellt auch kein Fortschreiten des Tumors dar.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für Tumor Flares identifiziert. Bei Patienten mit großen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigungen und Morbidität aufgrund des Masseffekts infolge der Tumor Flares. Bei Patienten, die COLUMVI® erhalten und wie klinisch indiziert behandelt werden, wird eine Überwachung und Beurteilung auf einen Tumor Flare an kritischen anatomischen Stellen empfohlen. Zur Behandlung eines Tumor Flares sind Corticosteroide und Analgetika in Erwägung zu ziehen.

***Tumorlysesyndrom (tumor lysis syndrome - TLS)***

Bei Patienten, die COLUMVI® erhielten, wurde über TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit großer Tumorlast, schnell proliferierenden Tumoren, Nierenfunktionsstörungen oder Dehydratation haben ein höheres Risiko für ein Tumorlysesyndrom.

Risikopatienten sind anhand geeigneter Labor- und klinischer Tests auf Elektrolytstatus, Hydrierung und Nierenfunktion engmaschig zu überwachen. Geeignete prophylaktische Maßnahmen mit antihyperurikämischen Wirkstoffen (z. B. Allopurinol oder Rasburicase) und eine angemessene Hydrierung sind vor der Obinutuzumab-Vorbehandlung und vor der Infusion von COLUMVI® zu erwägen.

Die Behandlung eines TLS kann eine aggressive Hydrierung, die Korrektur von Elektrolytstörungen, eine antihyperurikämische Therapie und unterstützende Maßnahmen umfassen.

### ***Immunisierung***

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während oder nach einer Therapie mit COLUMVI® wurde nicht untersucht. Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen wird während einer Therapie mit COLUMVI® nicht empfohlen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen mit COLUMVI® über Cytochrom-P450-Enzyme, andere metabolisierende Enzyme oder Transporter sind nicht zu erwarten.

Die initiale Freisetzung von Zytokinen in Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit COLUMVI® könnte CYP450-Enzyme unterdrücken. Das höchste Risiko einer Arzneimittelwechselwirkung besteht im Zeitraum von einer Woche nach jeder der ersten beiden Dosen von COLUMVI® (d. h. an Tag 8 und 15 von Zyklus 1) bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate mit engem therapeutischem Index erhalten (z. B. Warfarin, Cyclosporin). Bei Einleitung einer Therapie mit COLUMVI® sind Patienten, die mit CYP450-Substraten mit engem therapeutischem Index behandelt werden, engmaschig zu überwachen.

Die Pharmakokinetik (PK) von Glofitamab wird durch die gleichzeitige Anwendung von Gemcitabin oder Oxaliplatin nicht beeinflusst.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption***

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit COLUMVI® und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis von COLUMVI® äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

#### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine Daten zur Anwendung von COLUMVI® bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Glofitamab ist ein Immunglobulin G (IgG). Es ist bekannt, dass IgG die Plazenta passiert. Aufgrund seines Wirkmechanismus ist es wahrscheinlich, dass Glofitamab bei Verabreichung an Schwangere zu einer B-Zell-Depletion beim Fötus führt.

COLUMVI<sup>®</sup> wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, nicht empfohlen. Patientinnen, die COLUMVI<sup>®</sup> erhalten, müssen über die potenzielle Schädigung des Fötus aufgeklärt werden. Patientinnen sind anzuweisen, bei Eintritt einer Schwangerschaft den behandelnden Arzt zu kontaktieren.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Glofitamab in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Glofitamab auf die Milchproduktion oder sein Vorhandensein in der Muttermilch zu untersuchen. Es ist bekannt, dass humanes IgG in der Muttermilch vorhanden ist. Das Potenzial für eine Resorption von Glofitamab und das Potenzial für Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sind nicht bekannt. Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung mit COLUMVI<sup>®</sup> und für die Dauer von 2 Monaten nach der letzten Dosis von COLUMVI<sup>®</sup> nicht zu stillen.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Es wurden keine tierexperimentellen Untersuchungen zur Fertilität durchgeführt, um die Wirkung von Glofitamab auf die Fertilität zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

COLUMVI<sup>®</sup> hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS besteht bei Patienten, die COLUMVI<sup>®</sup> erhalten, das Risiko eines getrüben Bewusstseinszustandes (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Patienten sind anzuweisen, 48 Stunden nach jeder der ersten beiden Dosen während der Dosissteigerungs-Phase kein Fahrzeug zu führen oder keine Maschinen zu bedienen, dies gilt auch im Falle eines neuen Auftretens von Symptomen von ICANS (Verwirrtheit, Desorientiertheit, getrüber Bewusstseinszustand) und/oder CRS (Fieber, Tachykardie, Hypotonie, Schüttelfrost, Hypoxie), bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

### **Überdosierung**

Aus klinischen Studien liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

**Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**Dauer der Haltbarkeit*****Ungeöffnete Durchstechflasche***

30 Monate

***Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion***

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für maximal 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 24 Stunden bei 30 °C, gefolgt von einer maximalen Infusionszeit von 8 Stunden, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung beim Anwender und diese sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen vorgenommen.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung*****Hinweise zur Verdünnung***

- COLUMVI® enthält kein Konservierungsmittel und ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt
- COLUMVI® muss vor der intravenösen Verabreichung von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden.
- Vor der Verabreichung muss die Durchstechflasche mit COLUMVI® visuell auf Partikel oder Verfärbung überprüft werden. COLUMVI® ist eine klare, farblose Lösung. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, die Durchstechflasche verwerfen.

- Mit einer sterilen Nadel und Spritze das entsprechende Volumen der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %), wie in Tabelle 3-22 beschrieben, aus dem Infusionsbeutel entnehmen und verwerfen.
- Für die vorgesehene Dosis das erforderliche Volumen des Konzentrats von COLUMVI® mit einer sterilen Nadel und Spritze aus der Durchstechflasche entnehmen und im Infusionsbeutel (siehe Tabelle 3-22) verdünnen. In der Durchstechflasche verbliebene Reste entsorgen.
- Die finale Glofitamab-Konzentration nach Verdünnung muss 0,1 mg/ml bis 0,6 mg/ml betragen.
- Den Infusionsbeutel zum Mischen der Lösung vorsichtig umdrehen, um übermäßige Schaumbildung zu vermeiden. Nicht schütteln.
- Den Infusionsbeutel auf Partikel inspizieren und gegebenenfalls verwerfen.
- Vor Beginn der intravenösen Infusion sollte der Inhalt des Infusionsbeutels Raumtemperatur (25 °C) angenommen haben.

Tabelle 3-22: Verdünnung von COLUMVI® für die Infusion

Zu verabreichende Dosis von COLUMVI®	Größe des Infusionsbeutels	Zu entnehmendes und zu verwerfendes Volumen der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder der 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) für Injektionszwecke	Menge des hinzuzufügenden Konzentrats von COLUMVI®
2,5 mg	50 ml	27,5 ml	2,5 ml
	100 ml	77,5 ml	2,5 ml
10 mg	50 ml	10 ml	10 ml
	100 ml	10 ml	10 ml
30 mg	50 ml	30 ml	30 ml
	100 ml	30 ml	30 ml

Abkürzungen: mg: Milligramm; ml: Milliliter

Da andere Lösungsmittel nicht geprüft wurden, darf COLUMVI® nur mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) verdünnt werden.

Nach Verdünnung mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) ist COLUMVI® mit intravenösen Infusionsbeuteln kompatibel, die aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP) oder PVC-freiem Polyolefin bestehen. Nach Verdünnung mit 4,5-mg/ml-

Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) ist COLUMVI® kompatibel mit intravenösen Infusionsbeuteln aus PVC.

Es wurden keine Inkompatibilitäten bei Infusionssets mit Produktkontaktflächen aus Polyurethan (PUR), PVC oder PE und Inline-Filtermembranen aus Polyethersulfon (PES) oder Polysulfon beobachtet. Die Verwendung von Inline-Filtermembranen ist optional.

### **Beseitigung**

Die COLUMVI® Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben: „COLUMVI® darf nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krebspatienten angewendet werden, das Zugang zu geeigneter medizinischer Versorgung hat, um schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) und des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) zu behandeln.“ (1).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Annex IV beinhaltet folgende Anforderungen:

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

Folgende “Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang II D-E genannt (2):

### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Verwendung von COLUMVI® in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm hat folgende Ziele:

- Information der Ärzte, jedem Patienten den Patientenpass auszuhändigen und den Patienten über dessen Inhalt aufzuklären. Der Patientenpass enthält eine Liste von CRS- und ICANS-Symptomen, um im Fall des Auftretens von CRS und/oder ICANS den Patienten zum Handeln zu veranlassen einschließlich sofort einen Arzt aufzusuchen.
- Aufforderung zum Handeln des Patienten, einschließlich des sofortigen Aufsuchens eines Arztes, im Fall des Auftretens von CRS- und/oder ICANS-Symptomen.
- Information der Ärzte über das Risiko eines Tumor Flares (Schubs der Tumorerkrankung) und dessen Erscheinungsformen.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem COLUMVI® vermarktet wird, alle Angehörigen medizinischer Fachkreise (HCPs), von denen erwartet wird, dass sie COLUMVI®

verordnen, abgeben oder anwenden, Zugang zu einer Broschüre für Angehörige der medizinischen Fachkreise haben bzw. diese erhalten. Die Broschüre enthält Folgendes:

- Eine Beschreibung eines Tumor Flares und Informationen zur Früherkennung, zur geeigneten Diagnose und zur Überwachung eines Tumor Flares.
- Eine Erinnerung, jedem Patienten den Patientenpass mit der Liste von CRS- und ICANS-Symptomen auszuhändigen, um zu veranlassen, dass die Patienten im Falle des Auftretens dieser Symptome sofort einen Arzt aufsuchen.

Alle Patienten, die COLUMVI® erhalten müssen den Patientenpass erhalten, der die folgenden wesentlichen Elemente enthält:

- Kontaktdaten des COLUMVI® verordnenden Arztes.
- Eine Liste von CRS- und ICANS-Symptomen, um im Fall des Auftretens von CRS und/oder ICANS den Patienten zum Handeln zu veranlassen, einschließlich sofort einen Arzt aufzusuchen.
- Anweisung, dass der Patient den Patientenpass stets bei sich tragen und diesen dem an seiner Behandlung beteiligten medizinischen Fachpersonal vorlegen soll (z. B. dem medizinischen Fachpersonal in der Notfallversorgung etc.).
- Information für medizinisches Fachpersonal, die den Patienten behandeln, dass die Behandlung mit COLUMVI® mit dem Risiko eines CRS und ICANS assoziiert ist.

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-23: Zulassung unter "Besondere Bedingungen" - Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) soll den aktualisierten Studienbericht mit einer Nachbeobachtung von mindestens 2 Jahren nach Behandlungsende des letzten in die primäre Sicherheitspopulation der Studie NP30179 eingeschlossenen Patienten im Geltungsbereich des Verfahrens EMEA/H/C/005751/0000 vorlegen.	Q4 2024
Um weitere Nachweise zur Wirksamkeit und Sicherheit von Glofitamab bei DLBCL vorzulegen, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) die Ergebnisse der Studie GO41944, einer offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin plus Oxaliplatin gegenüber Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, zur Verfügung stellen.	Q3 2024

Für beide Maßnahmen ist der CHMP nach Prüfung der jeweiligen Anträge der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen. Ebenso hat der CHMP die Zulassung ohne besondere Bedingungen empfohlen, da die auferlegten Auflagen erfüllt wurden und die vollständigen Daten bestätigen, dass der Nutzen des Arzneimittels weiterhin die Risiken überwiegt. Die Kommissionsentscheidung für die Zulassung ohne besondere Bedingungen steht noch aus und wird spätestens im Juni 2025 erwartet.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Angaben in Tabelle 3-24 zu den Sicherheitsaspekten, der Pharmakovigilanzpläne sowie den Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem EU-RMP (Version 5) entnommen (3).

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz Aktivitäten
Zytokin-Freisetzungssyndrom	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Siehe Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</li> <li>• Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</li> <li>• Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</li> </ul> <p>Empfehlungen zur Überwachung des Auftretens eines CRS in der Fachinformation Abschnitt 4.2</p> <p>Siehe Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von COLUMVI® beachten?)</li> <li>• Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</li> </ul>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen:</b></p> <p>Keine Aktivitäten über routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung hinaus</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</b></p> <p>Studie BO44309 (finaler Report Q4 2027)</p>

	<p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenpass</li> </ul>	
Tumor-Flare-Reaktion	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Siehe Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</li> <li>• Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</li> </ul> <p>Siehe Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von COLUMVI® beachten?)</li> <li>• Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationsbroschüre für Ärzt:innen (Health-Care-Professional brochure)</li> </ul>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen:</b> Keine Aktivitäten über routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung hinaus</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</b> Studie BO44309 (finaler Report Q4 2027)</p>
Schwerwiegende Infektionen	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Siehe Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</li> <li>• Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</li> </ul> <p>Empfehlungen zur Überwachung des Auftretens einer schwerwiegenden Infektion in der Fachinformation Abschnitt 4.4</p> <p>Siehe Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von COLUMVI® beachten?)</li> <li>• Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen:</b> Keine Aktivitäten über routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung hinaus</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</b> Keine</p>
Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Siehe Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung)</li> <li>• Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</li> </ul>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen:</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.7 (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen)</li> <li>• Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).</li> </ul> <p>Empfehlungen zur Überwachung des Auftretens eines CRS in der Fachinformation Abschnitt 4.2</p> <p>ICANS-Bewertung und Management-Leitfaden in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Empfehlungen für Patienten, das Führen von Fahrzeugen und Maschinen zu vermeiden, in Abschnitt 4.7 der Fachinformation.</p> <p>Siehe Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von COLUMVI® beachten?)</li> <li>• Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?)</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b> Patientenpass</p>	<p>Keine Aktivitäten über routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung hinaus</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</b> Studie BO44309 (finaler Report Q4 2027)</p>
<p>Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigen Rezeptor (Chimeric antigen receptor); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; ICANS: Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; PBRER: Regelmäßiger Bericht zur Nutzen-Risiko-Bewertung (Periodic benefit risk evaluation report); PSUR: regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic safety update report)</p>		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde:

- Anhang I und II der (deutschen) EPAR Product Information Glofitamab (COLUMVI®)
- Fachinformation Glofitamab (COLUMVI®), Version 6. Stand April 2025
- Roche, Risk-Management-Plan (EU-RMP) Glofitamab (COLUMVI®), Version 5, Stand Februar 2025

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation COLUMVI®: Stand April 2025. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40>.<https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/fddb0dc3-6961-4b57-ae2e-06beb81b8583.pdf> [aufgerufen am: 06.05.2025].
2. Roche Registration GmbH. EPAR Produktinformation COLUMVI® [Data on File], 2025.
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU Risk Management Plan for COLUMVI/Glofitamab: Version Number: 5.0 [Data on File]; 2025.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung*

angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Vorbehandlung mit Obinutuzumab	Alle Patienten <u>müssen</u> an Tag 1 von Zyklus 1 (7 Tage vor Beginn der Behandlung mit COLUMVI®) eine Einzeldosis von 1 000 mg Obinutuzumab erhalten; (Seite 1, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)	ja
2	Prämedikation	...die Patienten... <u>sollten</u> eine Prämedikation mit einem Antipyretikum, Antihistaminikum und einem Glucocorticoid erhalten (Seite 5, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
3	Infusion <sup>1)</sup>	COLUMVI® <u>muss</u> als intravenöse Infusion gemäß dem Dosissteigerungsschema verabreicht werden, das zur empfohlenen Dosis von 30 mg führt (Seite 1, Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung)	ja <sup>1)</sup>
4	Überwachung auf infusionsbedingte Reaktionen (CRS) <sup>1)</sup>	Patientenüberwachung Wenn COLUMVI® als Monotherapie gegeben wird, müssen die Patienten während aller Infusionen von COLUMVI® und über mindestens 10 Stunden nach Abschluss der Infusion der ersten Dosis COLUMVI® (2,5 mg an Tag 8 von Zyklus 1) auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS überwacht werden.	ja <sup>1)</sup>

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Wenn COLUMVI® in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin gegeben wird, müssen die Patienten während aller Infusionen von COLUMVI® und über 4 Stunden nach Beendigung der ersten Dosis von COLUMVI® (2,5 mg an Tag 8 von Zyklus 1) auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS überwacht werden.</p> <p>Patienten, bei denen es bei ihrer vorherigen Infusion zu einem CRS vom Grad <math>\geq 2</math> gekommen ist, sind nach Abschluss der Infusion zu überwachen (Seite 2, Abschnitt 4.2).</p>	
5	Überwachung auf Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndrom (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)	<p>Alle Patienten müssen nach der Gabe von COLUMVI® auf Anzeichen und Symptome des CRS und des Immuneffektorzellen-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) überwacht werden.</p> <p>Alle Patienten müssen über Risiko, Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS aufgeklärt und angewiesen werden, sofort das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder ICANS auftreten (Seite 2, Abschnitt 4.2).</p>	Ja <sup>1)</sup>

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
6	Überwachung auf Anzeichen einer Infektion/ Infektionsprophylaxe	COLUMVI® <u>darf</u> Patienten mit einer aktiven Infektion <u>nicht</u> verabreicht werden. <u>Vorsicht ist geboten</u> , wenn die Anwendung von COLUMVI® bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Infektionen in der Anamnese, bei Patienten mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen prädisponieren können, oder bei Patienten, die zuvor eine intensive immunsuppressive Behandlung erhalten haben, erwogen wird. Die Patienten <u>sind</u> vor und während der Behandlung mit COLUMVI® auf das Auftreten möglicher bakterieller, Pilz- und neuer oder reaktiver Virusinfektionen <u>zu überwachen</u> und angemessen <u>zu behandeln</u> . Bei einer aktiven Infektion <u>ist</u> COLUMVI® vorübergehend <u>auszusetzen</u> , bis die Infektion abgeklungen ist. Die Patienten <u>sind anzuweisen</u> , einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Patienten mit febriler Neutropenie <u>sind</u> auf eine Infektion <u>zu untersuchen</u> und umgehend <u>zu behandeln</u> . (Seite 6, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	nein
7	Überwachung auf Anzeichen eines Schubes der Tumorerkrankung („Tumor Flare“)	Bei Patienten, die COLUMVI® erhalten und wie klinisch indiziert behandelt werden, wird eine Überwachung und Beurteilung auf einen Schub der Tumorerkrankung (Tumor Flare) an kritischen anatomischen Stellen <u>empfohlen</u> . (Seite 6, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	nein
8	Überwachung auf Anzeichen des Tumor- Lyse-Syndrom (TLS, Tumor lysis syndrome)	Risikopatienten <u>sind</u> anhand geeigneter Labor- und klinischer Tests auf Elektrolytstatus, Hydrierung und Nierenfunktion engmaschig <u>zu überwachen</u> . Geeignete prophylaktische Maßnahmen mit antihyperurikämischen Wirkstoffen (z. B. Allopurinol oder Rasburicase) und eine angemessene Hydrierung <u>sind</u> vor der Obinutuzumab-Vorbehandlung und vor der Infusion von COLUMVI® <u>zu erwägen</u> . (Seite 6, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	nein

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
<p><sup>1)</sup> ärztliche Leistung ist im Rahmen der Praxisklinischen Betreuung abgegolten</p> <p><sup>2)</sup> ärztliche Leistung ist Teil der routinemäßigen Verlaufskontrolle</p> <p>Quelle: (1)</p> <p>CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom, TLS: Tumor-Lyse-Syndrom</p>			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Fachinformation hat den Stand von April 2025 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die EBM-Version 2025/ 2. Quartal verwendet (2).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation COLUMVI®: Stand April 2025. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40>.<https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/fddb0dc3-6961-4b57-ae2e-06beb81b8583.pdf> [aufgerufen am: 06.05.2025].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2025. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2025.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2025.pdf) [aufgerufen am: 05.05.2025].

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur

Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend.

Tabelle 3-26: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
<b>Gesamt</b>								
<b>In Prozent (%)</b>								
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

### **3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend.