



# Zusammenfassende Dokumentation

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 Orphan > 30 Mio:  
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit  
Bendamustin und Rituximab)

Vom 20. Juni 2024

## Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekostenermittlung .....	28
4. Verfahrensablauf .....	28
5. Beschluss .....	30
2. Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	41
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>42</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	42
2. Bewertungsentscheidung .....	42
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	42
2.2 Nutzenbewertung .....	42
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>43</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	44
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	50
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	51
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	51

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	53
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	53
5.2	Stellungnahme Regeneron GmbH .....	78
5.3	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	90
5.4	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH .....	103
5.5	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	109
5.6	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH .....	122
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	133
5.8	Stellungnahme DGHO, GLA.....	140
D.	Anlagen.....	168
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	168
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	184

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Polivy) wurde am 15. Februar 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 20. August 2020 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin im Anwendungsgebiet „Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Mit Schreiben vom 2. Februar 2023 wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt, dass für Polatuzumab Vedotin die 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2021 bis November 2022 überschritten wurde. Mit Beschluss ebenfalls vom 2. Februar 2023 wurde das Verfahren bis zum 2. Januar 2024 ausgesetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 18. Dezember 2023 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Polatuzumab Vedotin (Polivy) gemäß Fachinformation**

Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.06.2024):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

---

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

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab:

- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab:

- Tisagenlecleucel  
*oder*
- Axicabtagen-Ciloleucel  
*oder*
- Lisocabtagen maraleucel

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid
- Monotherapie Pixantron *und*
- Bestrahlung.

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

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

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

zu 1. Neben Polatumab Vedotin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen wie folgt zugelassen:

- Eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphom“ weisen die Wirkstoffe Bleomycin, Carmustin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Pixantron, Prednison, Prednisolon, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin auf.
- Eine Zulassung für die Behandlung des rezidivierenden oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) weisen die Wirkstoffe Epcoritamab, Glofitamab, Loncastuximab tesirin, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Rituximab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon), Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel auf.

Die genannten Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an bestimmte Anzahlen vorheriger Therapielinien gebunden.

zu 2. Als nicht medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Strahlentherapie in Betracht. Eine konsolidierende Strahlentherapie sollten gemäß der vorliegenden Evidenz beispielsweise Patientinnen und Patienten mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten.

Eine hämatopoetische Stammzelltransplantation kommt hingegen nicht in Betracht, da die Patientinnen und Patienten laut vorliegendem Anwendungsgebiet für selbige nicht in Frage kommen.

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

- Epcoritamab (Beschluss vom 4. April 2024)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 15. Februar 2024)
- Glofitamab (Beschluss vom 1. Februar 2024)
- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschlüsse vom 21. Dezember 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 16. November 2023)
- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013).

zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt. Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit der Anzahl der bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen. In diesem Zusammenhang wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden, weshalb eine Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.

*a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen*

Die S3-Leitlinie zum DLBCL differenziert in ihren Empfehlungen für die Zweitlinientherapie in hochdosisfähige und nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und spricht jeweils differenzierte Therapieempfehlungen aus. Es wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass es sich bei den Erwachsenen, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, um nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten handelt. Für diese Patientinnen und Patienten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapieprotokoll wie beispielsweise die Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx)

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

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

In ihrer schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel konnte für die für Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse vom 16. November 2023 und 21. Dezember 2023). Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung kommen Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die vorliegende Patientenpopulation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht.

In der Gesamtschau legt der G-BA daher Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, fest.

*Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen*

Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Zwar kommt eine Stammzelltransplantation aus den genannten Gründen vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, allerdings haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine

hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.

*b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen*

Gemäß der S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Diesbezüglich sind Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel ebenfalls für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Zudem ist in dieser Behandlungssituation Tisagenlecleucel zugelassen.

Für Tisagenlecleucel konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Februar 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie). In der Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel konnte mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten. Für Lisocabtagen maraleucel konnte mit Beschluss vom 6. April 2023 ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.

Der vorliegenden Evidenz ist in der Gesamtschau jedoch nicht zu entnehmen, dass ein CAR-T-Zelltherapeutikum den jeweils anderen regelhaft vorzuziehen wäre. Der G-BA legt daher Tisagenlecleucel oder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

*b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen*

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

Tafasitamab ist wie zuvor dargelegt zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Der Wirkstoff Pixantron besitzt eine explizite Zulassung als Monotherapie für die Behandlungssituation des mehrfach rezidivierten oder therapieresistenten aggressiven

Non-Hodgkin-B-Zell- Lymphomen (NHL). Mit Beschluss des G-BA vom 16. Mai 2013 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Pixantron wird in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoption für die Behandlung mehrfach rezidivierter, aggressiver B-Zell-Lymphome genannt.

Aufgrund der primär palliativen Therapiesituation kann bei Patientinnen und Patienten nach mehr als zwei systemischen Vortherapien auch die Durchführung einer palliativ intendierten Bestrahlung eine Behandlungsoption darstellen.

Weiterhin stehen mit Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin drei weitere zugelassene Behandlungsoptionen nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zur Verfügung.

In den Nutzenbewertungen wurde für Epcoritamab mit Beschluss vom 4. April 2024 und für Glofitamab mit Beschluss vom 1. Februar 2024 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag jeweils eine einarmige Studie). Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss vom 2. November 2023 zur Patientengruppe der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Es lagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.

Bei Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin handelt es sich um relativ neue Behandlungsoptionen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Glofitamab und Epcoritamab für den vorliegenden Beschluss für Patientengruppe b2) nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, einer Monotherapie mit Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Dabei wird zur Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht.

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

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Begründung:**

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasste Daten aus den Studien GO29365 und YO41543 vor. Dabei unterteilt er zwei Populationen nach der Anzahl der zurückliegenden Therapielinien (nach Versagen von einer sowie nach Versagen von mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie).

*Studie GO29365*

Bei der Studie GO29365 handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene Phase IB/II-Studie zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Bendamustin und Obinutuzumab.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung des DLBCL oder follikulären Lymphoms (FL) nach mindestens einer systemischen Therapie, für die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kam. Die Studie umfasst eine Sicherheits-Run-in-Phase Ib zur Dosisfindung für Phase II und eine Phase II, welche nacheinander und getrennt nach Histologie (DLBCL und FL) durchgeführt wurden. Die Studienarme C und D umfassen den randomisierten, kontrollierten Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, wobei insgesamt 80 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden.

*Studie YO41543*

Die Studie YO41543 ist eine abgeschlossene, doppelblinde, randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab. Eingeschlossen wurden 42 erwachsene chinesische Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens einer systemischen Therapie, für die eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kam. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (N = 28) oder der Vergleichstherapie bestehend aus Bendamustin in Kombination mit Rituximab (N = 14) randomisiert.

**Bewertung**

Im Vergleichsarm der beiden Studien wurde jeweils Bendamustin in Kombination mit Rituximab eingesetzt. Bendamustin in Kombination mit Rituximab entspricht jedoch für keine der drei Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorgelegte Metaanalyse der Studien GO29365 und YO41543 ermöglicht daher für keine der Patientengruppen einen Vergleich gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich liegen zu keiner der Patientengruppen Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Ein Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die Patientengruppen a), b1) und b2) nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Polivy mit dem Wirkstoff Polatuzumab Vedotin aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze im folgenden Anwendungsgebiet:

„Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.“

Die folgenden drei Patientengruppen wurden unterschieden:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasste Daten aus den Studien GO29365 und YO41543 vor. Im Vergleichsarm der beiden Studien wurde jeweils Bendamustin in Kombination mit Rituximab eingesetzt. Die vorgelegte Metaanalyse der Studien GO29365 und YO41543 ermöglicht daher keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ist somit nicht belegt.

Zu Patientengruppe b1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Tisagenlecleucel oder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasste Daten aus den Studien GO29365 und YO41543 vor. Im Vergleichsarm der beiden Studien wurde jeweils Bendamustin in Kombination mit Rituximab eingesetzt. Die vorgelegte Metaanalyse der Studien GO29365 und YO41543 ermöglicht daher keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ist somit nicht belegt.

Zu Patientengruppe b2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Pixantron Monotherapie und Bestrahlung bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasste Daten aus den Studien GO29365 und YO41543 vor. Im Vergleichsarm der beiden Studien wurde jeweils Bendamustin in Kombination mit Rituximab eingesetzt. Die vorgelegte Metaanalyse der Studien GO29365 und YO41543 ermöglicht daher keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich liegen keine Daten vor,

die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ist somit nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung des Mittelwerts der Anteilsspannen zu den Patientengruppen b1) und b2) aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, aber insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich insbesondere aus einer unklaren Übertragbarkeit zahlreicher der in den einzelnen Rechenschritten verwendeten Anteilswerte sowie in der fraglichen Eignung einiger der verwendeten Quellen. Eine deutliche Unsicherheit ergibt sich zudem daraus, dass der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung die Annahme trifft, dass das Verhältnis des Anteils von Patientinnen und Patienten mit erfolgter Stammzelltransplantation zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit grundsätzlicher Eignung einer solchen Therapie in der Drittlinie dem analogen Verhältnis aus der Zweitlinie entspricht. In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die Angaben zu Patientengruppe a) in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegen und die Angaben zu den Patientengruppen b1) und b2) unsicher sind.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Polivy (Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Mai 2024):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information_de.pdf)

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Juni 2024).

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

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

### *CAR-T-Zell-Therapien (Patientengruppe b1)*

Bei Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der

Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für diese Wirkstoffe an.

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

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

Behandlungsdauer:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab				
Polatuzumab Vedotin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Bendamustin	an Tag 1 + 2 eines 21-Tage-Zyklus	6	2	12
Rituximab	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid				
Tafasitamab	<u>Kombinationstherapie</u> 28-Tage Zyklus; Zyklus 1: Tag 1,4,8,15 und 22 Zyklus 2+3: Tag 1, 8, 15 und 22 Zyklus 4-12: Tag 1 und 15	12,0	Zyklus 1: 5 Zyklus 2+3: 4 Zyklus 4-12: 2	31,0
	<u>Monotherapie</u> 28-Tage Zyklus; Tag 1 und 15	1,0	2	2,0
Lenalidomid	an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	12	21	252

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab				
Polatuzumab Vedotin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Bendamustin	an Tag 1 + 2 eines 21-Tage-Zyklus	6	2	12
Rituximab	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab				
Polatuzumab Vedotin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Bendamustin	an Tag 1 + 2 eines 21-Tage-Zyklus	6	2	12
Rituximab	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Tafasitamab	<u>Kombinationstherapie</u> 28-Tage Zyklus; Zyklus 1: Tag 1,4,8,15 und 22 Zyklus 2+3: Tag 1, 8, 15 und 22 Zyklus 4-12: Tag 1 und 15	12,0	Zyklus 1: 5 Zyklus 2+3: 4 Zyklus 4-12: 2	31,0
	<u>Monotherapie</u> 28-Tage Zyklus; Tag 1 und 15	1,0	2	2,0
Lenalidomid	an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	12	21	252
Pixantron Monotherapie				
Pixantron	Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus	1 – 6	3	3 - 18
Bestrahlung				
Bestrahlung	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>2</sup>

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Patientengruppe b1) Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

<sup>2</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg / kg KG = 139,9 mg	139,9 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Bendamustin	90 mg / m <sup>2</sup> = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	375 mg / m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6	6 x 500 mg + 18 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid					
Tafasitamab	12 mg/kg = 932,4 mg	932,4 mg	5 x 200 mg	33,0	165,0 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252	252 x 25 mg

b1) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg / kg KG = 139,9 mg	139,9 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Bendamustin	90 mg / m <sup>2</sup> = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	375 mg / m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6	6 x 500 mg + 18 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tisagenlecleucel	0,6 - 6 × 10 <sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen	0,6 - 6 × 10 <sup>8</sup> CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
Axicabtagen-Ciloleucel	1 - 2 × 10 <sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg	1 - 2 × 10 <sup>6</sup> /kg CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
Lisocabtagen maraleucel	100 × 10 <sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 × 10 <sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg / kg KG = 139,9 mg	139,9 mg	1 x 140 mg	6	6 x 140 mg
Bendamustin	90 mg / m <sup>2</sup> = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Rituximab	375 mg / m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6	6 x 500 mg + 18 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid					
Tafasitamab	12 mg/kg = 932,4 mg	932,4 mg	5 x 200 mg	33,0	165,0 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252	252 x 25 mg
Pixantron Monotherapie					
Pixantron	50 mg/m <sup>2</sup> = 95,5 mg	95,5 mg	4 x 29 mg	3 - 18	12 x 29 mg – 72 x 29 mg
Bestrahlung					
Bestrahlung	patientenindividuell unterschiedlich				

#### Kosten:

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

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					
Polatuzumab Vedotin 140 mg	1 PIK	10 680,39 €	2,00 €	0,00 €	10 678,39 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 620,96 €	2,00 €	204,04 €	1 414,89 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	331,03 €	2,00 €	40,46 €	288,57 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	414,43 €	2,00 €	51,01 €	361,42 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	99,39 €	2,00 €	11,15 €	86,24 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	2,00 €	84,18 €	1 691,16 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	2,00 €	33,50 €	681,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid					
Tafasitamab 200 mg	1 PKI	654,48 €	2,00 €	35,61 €	616,87 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lenalidomid 25 mg <sup>3</sup>	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Pixantron Monotherapie					
Pixantron 29 mg	1 PIK	485,44 €	2,00 €	0,00 €	483,44 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels	
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 € <sup>4</sup>	239 000,00 €	
Axicabtagen-Ciloleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	272 000,00 €	0 € <sup>4</sup>	272 000,00 €	
Lisocabtagen maraleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	345 000,00 €	0 € <sup>4</sup>	345 000,00 €	
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Tabax: 1. Juni 2024

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

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

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

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

#### *Prophylaktische Prämedikation*

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in der Fachinformation von

<sup>3</sup> Festbetrag

<sup>4</sup> Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Lisocabtagen maraleucel, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel lediglich empfohlen.

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

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

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

Für Lisocabtagen maraleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ( $300 \text{ mg/m}^2 = 573 \text{ mg}$ ) und Fludarabin ( $30 \text{ mg/m}^2 = 57,3 \text{ mg}$ ) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 7 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

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

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B zu testen, bevor die Behandlung mit Rituximab eingeleitet wird. Bei einer Therapie Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel sind Patientinnen bzw. Patienten auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.<sup>5</sup>

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren.<sup>6</sup>

Diese Untersuchungen sind nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

---

5 S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|\\_S3\\_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf)

6 S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012|\\_S3\\_Hepatitis-C-Virus\\_HCV-Infektion\\_2018-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012|_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab							
Rituximab							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO á 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	6	49,29 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg	10 TAB á 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	6	2,68 € - 3,01 €
	10 TAB á 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
HBV-Diagnostik							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP: 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Tisagenlecleucel							
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Fludarabin 25 mg/m <sup>2</sup> = 47,75 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3	334,35 €
Cyclophosphamid 250 mg/m <sup>2</sup> = 477,50 mg	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	2,85 €	57,95 €	3	57,95 €
Screening auf HBV, HCV und HIV							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status	-	-	-	-	4,45 €	1	4,45 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
(GOP: 32575)							
Axicabtagen-Ciloleucel							
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3	668,70 €
Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	6 PIJ zu 500 mg	84,44 €	2,00 €	9,25 €	73,19 €	3	73,19 €
Screening auf HBV, HCV und HIV							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1	4,45 €
Lisocabtagen maraleucel							
Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3	668,70 €
Cyclophosphamid 300 mg/m <sup>2</sup> = 570 mg	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	2,85 €	57,95 €	3	57,95 €
Screening auf HBV, HCV und HIV							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1	4,45 €

Bezeichnung Therapie	der	Packungs- größe	Kosten (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge- schriebener Rabatte	Behand- lungstag e / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; KIL = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten								

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern 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.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet

zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

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

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

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

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

### Benennung

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

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

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

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

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

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

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

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

Referenzen:

Fachinformation zu Polatuzumab Vedotin (Polivy); Polivy®; Stand: Mai 2022

#### b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

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

Referenzen:

Fachinformation zu Polatuzumab Vedotin (Polivy); Polivy®; Stand: Mai 2022

#### b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

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

Referenzen:

Fachinformation zu Polatuzumab Vedotin (Polivy); Polivy®; Stand: Mai 2022

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 18. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Dezember 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Mai 2024 statt.

Mit Schreiben vom 7. Mai 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Mai 2024 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Mai 2024 5. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer  
gemäß  
Der Vorsitzende

§ 91

SGB

Bundesausschuss  
V

Prof. Hecken

# 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)

Vom 20. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Juni 2024 (BAnz AT 18.07.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

## **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Polatuzumab Vedotin in der Fassung der Beschlüsse vom 20. August 2020 (BAnz AT 28.09.2020 B5) und 1. Dezember 2022 (BAnz AT 25.01.2023 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Polatuzumab Vedotin wie folgt ergänzt:

## **Polatuzumab Vedotin**

Beschluss vom: 20. Juni 2024

In Kraft getreten am: 20. Juni 2024

BAnz AT 01.08.2024 B2

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. Januar 2020):**

Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Juni 2024):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Tisagenlecleucel  
*oder*
- Axicabtagen-Ciloleucel  
*oder*
- Lisocabtagen maraleucel

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid
- Monotherapie Pixantron *und*
- Bestrahlung.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

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

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

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

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-140) sofern nicht anders indiziert.

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

ca. 1200 – 1330 Patientinnen und Patienten

b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

ca. 720 – 950 Patientinnen und Patienten

b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

ca. 630 – 840 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Polivy (Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Mai 2024):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/polivy-epar-product-information_de.pdf)

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

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab	
Polatuzumab Vedotin	64 070,34 €
Bendamustin	6 023,10 €
Rituximab	16 282,35 €
Gesamt	86 375,79 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>63,37 € - 63,70 €</i>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid	
Tafasitamab	101 783,55 €
Lenalidomid	427,76 €
Gesamt	102 211,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024)

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten / Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					
Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit Polatuzumab Vedotin	100 €	1	6	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	12	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid					
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2	33,0	3 300 €

			und 3: 4 ab Zyklus 4: 2		
--	--	--	----------------------------	--	--

**b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen**

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Polatumumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab	
Polatumumab Vedotin	64 070,34 €
Bendamustin	6 023,10 €
Rituximab	16 282,35 €
Gesamt	86 375,79 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	63,37 € - 63,70 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Tisagenlecleucel	239 000,00 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	417,95 €
Axicabtagen-Ciloleucel	272 000,00 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	767,54 €
Lisocabtagen maraleucel	345 000,00 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	752,30 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten / Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Polatumumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab					

Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit Polatuzumab Vedotin	100 €	1	6	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	12	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6	600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tisagenlecleucel: Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3	300 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3	300 €
Axicabtagen-Ciloleucel: Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3	300 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3	300 €
Lisocabtagen maraleucel: Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3	300 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3	300 €

**b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Polatuzumab Vedotin	64 070,34 €
Bendamustin	6 023,10 €
Rituximab	16 282,35 €
Gesamt	86 375,79 €
<i>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i>	<i>63,37 € - 63,70 €</i>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von – Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, – Monotherapie Pixantron und – Bestrahlung	
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid	
Tafasitamab	101 783,55 €
Lenalidomid	427,76 €
Gesamt	102 211,31 €
Pixantron Monotherapie	
Pixantron	5 801,28 € - 34 807,68 €
Bestrahlung	
Bestrahlung	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2024)

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid					
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €
Pixantron Monotherapie					
Pixantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3 – 18	300 € - 1 800 €

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

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

### a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen

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

### b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

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

### b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen

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

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

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juni 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **2. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

Veröffentlicht am: BAnz AT 01.08.2024 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?2>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 31. Mai 2024 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Polatuzumab Vedotin
- **Handelsname:** Polivy
- **Therapeutisches Gebiet:** Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.04.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

#### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

#### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1012)

##### Modul 1

(PDF 666,09 kB)

##### Modul 2

(PDF 567,73 kB)

##### Modul 3A

(PDF 1,57 MB)

##### Modul 4A

(PDF 4,16 MB)

##### Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 153,99 MB)

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1041/>

02.04.2024 - Seite 1 von 5

## Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,01 MB)

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Polatuzumab Vedotin (Polivy)

Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.

### Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab und Bendamustin:

- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

**b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab und Bendamustin:

- Tisagenlecleucel oder
- Axicabtagen-Ciloleucel oder
- Lisocabtagen maraleucel

**b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab und Bendamustin:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid,
- Monotherapie Pixantron und
- Bestrahlung

Stand der Information: Dezember 2023

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

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.04.2024 veröffentlicht:

## Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,01 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Polatuzumab Vedotin (Polivy)

Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab und Bendamustin:

- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

**b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab und Bendamustin:

- Tisagenlecleucel oder
- Axicabtagen-Ciloleucel oder
- Lisocabtagen maraleucel

**b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab und Bendamustin:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid,
- Monotherapie Pixantron und
- Bestrahlung

Stand der Information: Dezember 2023

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

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.04.2024 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 645,78 kB)

**Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 134,15 kB)

**Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.04.2024
  - Mündliche Anhörung: 06.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 37,34 kB)

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.04.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Polatuzumab Vedotin - 2024-01-01-D-1012*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 06.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.04.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin \(Neubewertung Orphan > 30 Mio: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom\)](#)

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.06.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Mai 2024 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	22.04.2024
Regeneron GmbH	22.04.2024
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	22.04.2024
Gilead Sciences GmbH	19.04.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.04.2024
Novartis Pharma GmbH	22.04.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.04.2024
DGHO, GLA	24.04.2024

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Roche Pharma AG</b>						
Fr. Dr. Stuwe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Riplinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Eggebrecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Ladinek	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Martin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Regeneron GmbH</b>						
Fr. Dr. Rüb	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Briswalter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>						
Fr. Bonacker						
Hr. Gossens						
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Fr. Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Hofmann-Xu	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Fr. König	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Merker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Hr. Klein-Hessling	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO, GLA						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Chapuy	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Lenz	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22. April 2024
Stellungnahme zu	<b>Polatuzumab Vedotin / POLIVY RR DLBCL</b> (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1012)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma), die nicht für eine Stammzelltransplantation (SZT) infrage kommen, haben eine schlechte Prognose. Für diese Patienten besteht nur in Ausnahmefällen eine Aussicht auf Heilung oder langfristige Remission. Die überwiegende Mehrheit spricht nicht auf weitere Therapieversuche an und verstirbt innerhalb weniger Monate an den Folgen der Lymphomerkrankung.</p> <p>In den Studien GO29365 und YO41543 erfolgt der randomisierte, kontrollierte Vergleich von Patienten mit R/R DLBCL hinsichtlich der Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola+BR) im Vergleich mit BR.</p> <p>Die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit R/R DLBCL haben sich in den vergangenen Jahren rapide weiterentwickelt. Durch Neueinführungen konnten die Therapieoptionen für Patienten ausgeweitet und verbessert werden. Dementsprechend hat auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Fragestellungen neu definiert, was mit einer Neuverteilung der Studienpopulation einhergeht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fragestellung 1: <i>Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (2L/SZT-nein)</i></li></ul>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu den spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fragestellung 2: <i>Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von <math>\geq 2</math> Linien einer systemischen Therapie, für die eine chimäre Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (3L+/CAR-T-ja/SZT-nein)</i></li><li>• Fragestellung 3: <i>Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von <math>\geq 2</math> Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (3L+/CAR-T-nein/SZT-nein)</i></li></ul> <p>Die damit verbundenen, neu definierten, zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) stimmen nicht mit der im Kontrollarm gewählten und im Dossier dargestellten Vergleichstherapie überein.</p> <p>Allerdings kann, beruhend auf den vorliegenden Studienergebnissen, eine klinisch relevante Verlängerung der Überlebenszeit durch Pola+BR im R/R DLBCL mit einer statistischen Signifikanz bei Patienten nach Versagen von zwei Therapielinien gezeigt werden. Die Verträglichkeit ist in beiden Studienarmen trotz Hinzugabe von Polatumumab Vedotin zu einer Standardtherapie (BR) vergleichbar.</p> <p><i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Textes wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im</i></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</i>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Inhaltsverzeichnis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung</li> <li>• Anmerkungen und vorgeschlagene Änderungen</li> </ul> <p>1) <u>Ad Fragestellung 1 - Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):</u> die zVT wird um Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel ergänzt</p> <p>2) <u>Ad Fragestellung 3 - zVT:</u> Glofitamab und Epcoritamab werden als zVT Optionen ergänzt; die zVT Optionen Pixantron und Bestrahlung entfallen</p> <p>3) <u>Ad Fragestellung 2 und 3 - Größe der Population:</u> Berücksichtigung der Neuberechnung der Populationsgröße zu Fragestellung 2 und 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Anhang 1:</u> Epidemiologisches Modell</li> <li>• Literaturverzeichnis</li> </ul>	
<p><b>Zusammenfassung</b></p>		

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die in Fragestellung 1 genannte zVT Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid wird um die in dieser Fragestellung zugelassenen, von den Leitlinien empfohlenen und durch den G-BA positiv bewerteten CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel ergänzt.</li> <li>In Fragestellung 3 wird die zVT um die neu vom G-BA bewerteten und von den Leitlinien bereits jetzt als Therapieoption nach CAR-T-Zelltherapie empfohlenen bispezifischen Antikörper Glofitamab und Epcoritamab ergänzt. Die Behandlung mit Pixantron sowie eine Bestrahlung entfallen als zVT Option.</li> <li>Die Verteilung der Populationen aus Fragestellung 2 und 3 wird auf Basis der dargelegten Berechnung neu bestimmt. Der Anteil der CAR-T-fähigen und nicht SZT geeigneten Patienten beträgt 51,53% - 54,72% (Fragestellung 2). Der Anteil der nicht CAR-T-fähigen und nicht SZT geeigneten Patienten liegt bei 45,28% - 48,47% (Fragestellung 3).</li> </ul>	
S. I.12	<p><b>1) <u>Ad Fragestellung 1 - Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> die zVT wird um Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel ergänzt</b></p>	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt. Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit der Anzahl der</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA definiert für das vorliegende Anwendungsgebiet drei Patientenpopulationen mit entsprechender zVT. Die Indikation für Fragestellung 1 lautet: <i>Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.</i></p> <p>Als zVT wird in Fragestellung 1 Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid genannt.</p> <p>Gemäß der jüngst publizierten Leitlinie zur Therapie des DLBCL wird für Patienten nach Versagen einer Therapielinie neben Pola+BR, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, sowie für Patienten mit einem Frührezidiv eine CAR-T-Zelltherapie (Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel) empfohlen (1). Eine CAR-T-Zelltherapie sollte demnach nicht nur SZT geeigneten, sondern auch "älteren, ggf. nicht Hochdosis-fähigen Patienten" angeboten werden (1).</p> <p>Auch der G-BA hat diese Therapiesituation in seinen "Tragenden Gründen" aktueller Nutzenbewertungsverfahren reflektiert. Er merkt an, dass die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer</p>	<p>Bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen. In diesem Zusammenhang wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden, weshalb eine Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.</p> <p><u>a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen</u></p> <p>Die S3-Leitlinie zum DLBCL differenziert in ihren Empfehlungen für die Zweitlinientherapie in hochdosisfähige und nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und spricht jeweils differenzierte Therapieempfehlungen aus. Es wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass es sich bei den Erwachsenen, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet nicht für</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder allogener SZT nicht gleichzusetzen sei mit der Eignung von Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie. CAR-T-Zelltherapien würden eine mögliche Therapieoption für ein größeres Patientenkollektiv darstellen (2, 3).</p> <p>Betrachtet man nun das Zulassungsgebiet von Polatuzumab Vedotin <i>“POLIVY in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen”</i>, so fallen die Patienten, welchen Leitlinien-konform eine Therapie mit CAR-T Zellen empfohlen wird, in genau dieses Anwendungsgebiet (4).</p> <p>In Analogie dazu wird in den rezenten G-BA Beschlüssen zu Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel in der zweiten Therapielinie des DLBCL Pola+BR als zVT für eben diese beiden CAR-T-Zelltherapien in der Population der nicht Hochdosisfähigen Patienten mit einem Frührezidiv genannt (2, 3).</p> <p>Im Versorgungsalltag erleiden etwa 75-82% der Patienten ein Frührezidiv (5, 6). Im Einklang damit waren 71,2% der Patienten in den hier vorliegenden Studien zu Polatuzumab Vedotin von einem Frührezidiv betroffen. All diese Patienten können somit per se eine</p>	<p>eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, um nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten handelt. Für diese Patientinnen und Patienten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapieprotokoll wie beispielsweise die Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) oder die Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid. Die Kombination R-GemOx ist im vorliegenden Anwendungsgebiet allerdings nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich auch nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Für den CD19-spezifischen Antikörper Tafasitamab, der in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommen, zugelassen ist, wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 3. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CAR-T-Zelltherapie erhalten. Dies trifft auf Grund des breiteren Anwendungsgebietes von CAR-T-Zelltherapien im Vergleich zur hämatopoetischen SZT ausdrücklich auch auf solche Patienten zu, die nicht für eine hämatopoetische SZT infrage kommen.</p> <p>Schlussfolgernd sind Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel relevante zVT für Polatumab Vedotin im beschriebenen Patientenkollektiv.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die zVT wird bestimmt als "Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid."</p>	<p>festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).</p> <p>In ihrer schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel konnte für die für Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosischemotherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse</p>
S. I.12	<p><b>2) <u>Ad Fragestellung 3 - Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Glofitamab und Epcoritamab werden als zVT Optionen ergänzt; die zVT Optionen Pixantron und Bestrahlung entfallen</b></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt aus, dass sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA drei Fragestellungen ergeben. Die</p>	<p>festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).</p> <p>In ihrer schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel konnte für die für Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosischemotherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Indikation für Fragestellung 3 lautet: <i>Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von <math>\geq 2</math> Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (3L+/CAR-T-nein/SZT-nein)</i>. Als zVT wird in Fragestellung 3 die Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Monotherapie Pixantron und Bestrahlung genannt.</p> <p>Die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit R/R DLBCL haben sich in den vergangenen Jahren rapide weiterentwickelt. Durch Neueinführungen konnten die Therapieoptionen für Patienten ausgeweitet und verbessert werden. Demzufolge sind auch neu zugelassene, in aktuellen Leitlinien empfohlene und durch den G-BA bewertete Therapieoptionen bei Patienten nach Versagen von mindestens zwei vorherigen Therapielinien als zVT zu benennen.</p> <p>In der Klasse der bispezifischen Antikörper hat sowohl Glofitamab als auch Epcoritamab im vergangenen Jahr eine Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem R/R DLBCL nach Versagen von 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie erhalten (7, 8). Ein patientenrelevanter Nutzen in Form eines "nicht</p>	<p>vom 16. November 2023 und 21. Dezember 2023). Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung kommen Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die vorliegende Patientenpopulation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA daher Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, fest.</p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Zwar kommt eine Stammzelltransplantation aus den genannten Gründen</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>quantifizierbaren Zusatznutzens“ wurde beiden Therapien durch den G-BA bescheinigt (9, 10). In den aktuellen Leitlinien werden beide bispezifischen Antikörper als mögliche therapeutische Optionen ab dem zweiten Rezidiv aufgeführt und bereits heute nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie als Therapieempfehlung genannt (1). Aus diesem Grund sind sowohl Glofitamab als auch Epcoritamab zum aktuellen Zeitpunkt als zVT in Fragestellung 3 anzusehen.</p> <p>Als weitere zVT benennt der G-BA die 2012 zur Behandlung des “mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen“ zugelassene Substanz Pixantron (11). In dem auf die Zulassung folgenden G-BA Beschluss aus dem Jahr 2013 sah dieser einen Zusatznutzen als nicht belegt an (12). Pixantron findet des weiteren auch keine Erwähnung in den vorliegenden Leitlinien (1, 13) und hat keine Relevanz im klinischen Behandlungsalltag.</p> <p>Darüber hinaus wird eine Bestrahlung als zVT genannt. Die Strahlentherapie ist keine systemische Therapie und kann daher nicht mit den weiteren genannten Optionen verglichen werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, allerdings haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosismotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Diesbezüglich sind Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel ebenfalls für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr Linien</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die zVT wird bestimmt als: "Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: Epcoritamab, Glofitamab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid"</p>	<p>einer systemischen Therapie zugelassen. Zudem ist in dieser Behandlungssituation Tisagenlecleucel zugelassen.</p> <p>Für Tisagenlecleucel konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Februar 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie). In der Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel konnte mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten. Für Lisocabtagen maraleucel konnte mit Beschluss vom 6. April 2023 ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Der vorliegenden Evidenz ist in der Gesamtschau jedoch nicht zu entnehmen, dass ein CAR-T-Zelltherapeutikum den jeweils anderen regelhaft vorzuziehen wäre. Der G-BA legt daher Tisagenlecleucel oder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p><u>b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen</u></p> <p>Nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie stellen für Patientinnen und Patienten, die für weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, laut der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen der wissenschaftlich- medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie zielgerichtete Substanzen Therapieoptionen dar.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Tafasitamab ist wie zuvor dargelegt zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Der Wirkstoff Pixantron besitzt eine explizite Zulassung als Monotherapie für die Behandlungssituation des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell- Lymphomen (NHL). Mit Beschluss des G-BA vom 16. Mai 2013 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Pixantron wird in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoption für die Behandlung mehrfach rezidivierter, aggressiver B-Zell-Lymphome genannt.</p> <p>Aufgrund der primär palliativen Therapiesituation kann bei Patientinnen und Patienten nach mehr als zwei systemischen Vortherapien auch die Durchführung einer palliativ intendierten Bestrahlung eine Behandlungsoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Weiterhin stehen mit Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin drei weitere zugelassene Behandlungsoptionen nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zur Verfügung.</p> <p>In den Nutzenbewertungen wurde für Epcoritamab mit Beschluss vom 4. April 2024 und für Glofitamab mit Beschluss vom 1. Februar 2024 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag jeweils eine einarmige Studie). Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss vom 2. November 2023 zur Patientengruppe der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Es lagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Bei Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin handelt es sich um relativ neue Behandlungsoptionen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Glofitamab und Epcoritamab für den vorliegenden Beschluss für</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientengruppe b2) nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, einer Monotherapie mit Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Dabei wird zur Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht.</p>
S. II.18f.	<p><b><u>3) Ad Fragestellung 2 und 3 - Größe der Population: Berücksichtigung der Neuberechnung der Populationsgröße zu Fragestellung 2 und 3</u></b></p> <p>Das IQWiG führt in seinen Angaben zu den Anzahlen der Patienten ab der Drittlinientherapie (Fragestellungen 2 und 3) aus, dass eine Bestimmung dieser aufgrund des Fehlens einheitlicher Kriterien für die Eignung einer Hochdosistherapie bzw. einer CAR-T-Zelltherapie</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung des Mittelwerts der Anteilsspannen zu den Patientengruppen b1) und b2) aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, aber insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich insbesondere aus einer unklaren Übertragbarkeit zahlreicher der in den einzelnen Rechenschritten verwendeten Anteilswerte sowie in</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erschwert sei. Aus diesem Grund schätzt das IQWiG auf Basis früherer Beschlüsse, dass nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien 13% der Patienten, die sich für eine CAR-T-Zelltherapie eignen, für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen. Gleichzeitig wird betont, dass auch ein höherer Anteil von Patienten für Fragestellung 2, <i>Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von <math>\geq 2</math> Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt</i>, möglich erscheint. In diesem Sinne wird eine weitere Berechnung angestellt, welche die Größe der Patientenpopulation in der Fragestellung 2 mit 20% angibt. Allerdings erfolgt der Hinweis, dass die zur Berechnung genutzten Zahlen allesamt auf Angaben zu Verteilungen in der zweiten Therapielinie beruhen. Folglich seien auch diese Zahlen mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Dem G-BA Beschluss zu Loncastuximab tesirin, basierend auf der Publikation von Hopfinger et al., sowie den im dortigen Verfahren dargestellten Berechnungen des IQWiG folgend, ist es plausibel, dass 63% der Patienten in der dritten Therapielinie für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind (14–16). Außerdem ist davon auszugehen, dass der Anteil von Patienten, die für eine SZT geeignet sind, in der</p>	<p>der fraglichen Eignung einiger der verwendeten Quellen. Eine deutliche Unsicherheit ergibt sich zudem daraus, dass der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung die Annahme trifft, dass das Verhältnis des Anteils von Patientinnen und Patienten mit erfolgter Stammzelltransplantation zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit grundsätzlicher Eignung einer solchen Therapie in der Drittlinie dem analogen Verhältnis aus der Zweitlinie entspricht. In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die Angaben zu Patientengruppe a) in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegen und die Angaben zu den Patientengruppen b1) und b2) unsicher sind.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dritten Therapielinie geringer ist als im vorliegenden IQWiG Bericht zu Polatuzumab Vedotin angegeben. Grundsätzlich wird angenommen, dass Patienten mit Eignung für eine SZT auch für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen. Allerdings ist nicht jeder Patient, der eine CAR-T-Zelltherapie erhalten kann, auch für eine SZT geeignet. Daher wird der Anteil der Patienten in der Population der Fragestellung 2 als unterschätzt angesehen. Dies wird wie folgt begründet (siehe Abbildung 1 im Anhang):</p> <p><b>1) Schritt 1 –</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Patienten, die im 3L DLBCL für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen: 63% der Patienten in der Drittlinie DLBCL sind für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet (16).</li><li>b) Patienten, die im 3L DLBCL eine SZT erhalten: In der dritten Therapielinie erhalten 8,5% bis 11% der Patienten eine SZT (17, 18). Diese Werte dienen im Folgenden der Bildung eines unteren bzw. oberen Schwellenwerts.</li><li>c) Anteil der tatsächlich transplantierten Patienten an den Patienten, die für eine SZT infrage kommen: Basierend auf Zahlen aus der zweiten Therapielinie DLBCL ist bekannt, dass bei einem Anteil von 46,5% der Patienten welche für eine SZT geeignet sind eine solche auch durchgeführt wird (19–22). Im vorliegenden Dossier zu Polatuzumab Vedotin entspricht</li></ul>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diese Zahl dem "Schritt 4b" im epidemiologischen Modell (19).</p> <p>2) <b>Schritt 2 - Bestimmung der Patienten, die für eine SZT infrage kommen:</b> Auf Grundlage der Zahlen aus Schritt 1b) und 1c) lässt sich nun der Anteil an Patienten welche für eine SZT geeignet sind berechnen (<math>8,5\% \div 46,5\%</math> bzw. <math>11\% \div 46,5\%</math>). Dieser Anteil beträgt 18,28% - 23,66%.</p> <p>3) <b>Schritt 3 – Bestimmung der Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine SZT nicht infrage kommen:</b> Die in Schritt 2 berechnete Anteilsspanne der Patienten, die sich für eine SZT eignen, werden nun in einem Zwischenschritt von den Patienten in Schritt 1a) abgezogen, die sich für eine CAR-T-Zelltherapie eignen (63%). So ergibt sich die Anteilsspanne 39,34% - 44,72% der Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine SZT nicht infrage kommen.</p> <p>4) <b>Schritt 4: Bestimmung der Patienten zur Beantwortung von Fragestellung 2:</b> Die Anteilsspanne an Patienten, die sich für eine SZT nicht eignen, lässt sich im Umkehrschluss aus Schritt 2 berechnen (<math>100\% - 23,66\%</math> bzw. <math>100\% - 18,28\%</math>). Eine Relativierung der Anteilsspanne aus Schritt 3 hieran ergibt 51,53% - 54,72% an Patienten im Anwendungsgebiet von</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Polatuzumab Vedotin, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine SZT nicht infrage kommen.</p> <p>5) <b>Schritt 5 - Bestimmung der Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen:</b> Dieser Anteil wird in einem weiteren Zwischenschritt anhand der Daten von Hopfinger et al. aus Schritt 1a) ermittelt. Dort waren 63% für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet. Im Umkehrschluss eignen sich 37% (100% - 63%) nicht für eine CAR-T-Zelltherapie. Diese Patienten eignen sich ebenfalls nicht für eine SZT, da nicht SZT fähige Patienten als Teilmenge der Patienten, die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen, anzusehen sind.</p> <p>6) <b>Schritt 6: Bestimmung der Patienten zur Beantwortung von Fragestellung 3:</b> In Analogie zur Vorgehensweise in Schritt 4 wird hier der Anteil aus Schritt 5 (37%) an der Anteilsspanne an Patienten, die sich für eine SZT nicht eignen (Umkehrschluss aus Schritt 2) relativiert. Somit ergeben sich 45,28% - 48,47% an Patienten im Anwendungsgebiet von Polatuzumab Vedotin, die sowohl für eine CAR-T-Zelltherapie als auch für eine SZT nicht infrage kommen.</p>	

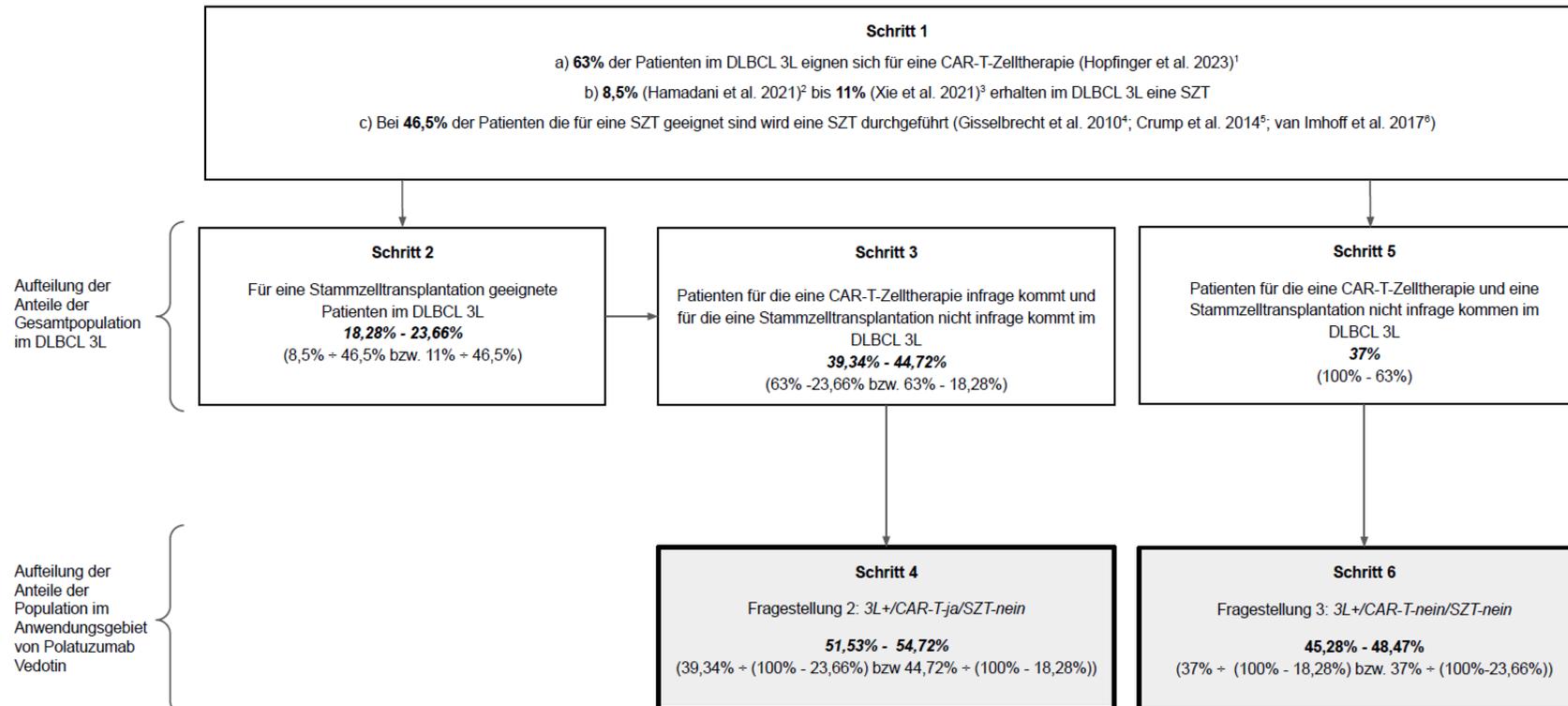
Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Außerdem gilt es zu beachten, dass die berechneten Spannen einzig die Patienten in der dritten Therapielinie berücksichtigen und Patienten in den nachfolgenden Therapielinien in der Populationsschätzung des zugrundeliegenden Dossiers außer Acht gelassen wurden. Folglich ist hier von einer Unterschätzung in Fragestellung 2 auszugehen.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich die folgende Verteilung für die Populationen der Fragestellung 2 und 3:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anteil der Population in Fragestellung 2 – a. 3L+/CAR-T-ja/SZT-nein: 51,53% - 54,72%</li><li>• Anteil der Population in Fragestellung 3 – b. 3L+/CAR-T-nein/SZT-nein: 45,28% - 48,47%</li></ul> <p>Auch aus einer medizinischen Betrachtung ist es durchaus nachvollziehbar, dass in der dritten Therapielinie weniger Patienten für eine SZT geeignet sind als in der zweiten Therapielinie. Dies beruht vor allem darauf, dass Patienten in der dritten Therapielinie morbider sind, die Krankheit weiter fortgeschritten ist und Patienten somit nicht mehr für eine SZT infrage kommen. Eine CAR-T-Zelltherapie kann jedoch nicht nur SZT geeigneten, sondern auch</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>“älteren, ggf. nicht Hochdosis-fähigen Pat.” angeboten werden (1, 23).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Verteilung der Populationen zu den Fragestellungen 2 und 3 erfolgt basierend auf den hier bestimmten Spannen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Population der Fragestellung 2 – c. 3L+/CAR-T-ja/SZT-nein: 51,53% - 54,72%</li><li>• Population der Fragestellung 3 – d. 3L+/CAR-T-nein/SZT-nein: 45,28% - 48,47%</li></ul>	

## A. Anhang 1: Epidemiologisches Modell



Abkürzungen: 3L: Dritte Behandlungslinie; 3L+/CAR-T-ja/SZT-nein: Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von  $\geq 2$  Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2); 3L+/CAR-T-nein/SZT-nein: Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von  $\geq 2$  Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen (Fragestellung 3); CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation

Quellen: <sup>1</sup>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 <sup>2</sup>Hamadani M, Liao L, Yang T, Chen L, Moskowicz C. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Who Received At Least 3 Lines of Therapies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk; 22(6):373–81, 2022. doi: 10.1016/j.clml.2021.11.011 <sup>3</sup>Xie J, Wu A, Liao L, Nastoupil LJ, Du EX, Noman A et al. Characteristics and treatment patterns of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in patients receiving  $\geq 3$  therapy lines in post-CAR-T era. Current Medical Research and Opinion; 37(10):1789–98, 2021. doi: 10.1080/03007995.2021.1957806 <sup>4</sup>Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trněný M et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol; 28(27):4184–90, 2010. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618. <sup>5</sup>Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol; 32(31):3490–6, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9593. <sup>6</sup>van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardesna KM, Kuliczowski K et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. J Clin Oncol; 35(5):544–51, 2017. doi: 10.1200/JCO.2016.69.0198

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells (Nur grauhinterlegte Teilpopulationen sind der Zielpopulation zuzuordnen)

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses grozelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand Januar 2024; 2024.
2. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus grozelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär); 2023.
3. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffus grozelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales grozelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B; nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär); 2023.
4. Roche Registration GmbH. Fachinformation POLIVY: Stand Mai 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022602/Polivy%C2%AE> [aufgerufen am: 23.11.2023].
5. Puckrin R, Stewart DA, Shafey M. Real-World Eligibility for Second-Line Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Large B Cell Lymphoma: A Population-Based Analysis. Transplantation and cellular therapy; 28(4):218.e1-218.e4, 2022. doi: 10.1016/j.jtct.2022.01.024.
6. 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.
7. Roche Registration GmbH. Fachinformation COLUMVI: Stand Januar 2024.
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation tepkinly: Stand September 2023.
9. G-BA. 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 grozelliges B-Zell-Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien); 2024.
10. G-BA. 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 grozelliges B-Zell-Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien); 2024.
11. Servier Deutschland GmbH. Fachinformation Pixuvri: Stand Dezember 2019.
12. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pixantron; 2013.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen grozelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022.
14. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Loncastuximab tesirin (Diffus grozelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien); 2023.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Loncastuximab tesirin (DLBCL und HGBl); Addendum zum Auftrag A23-45: DataCite; 2023.

16. 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.
17. Hamadani M, Liao L, Yang T, Chen L, Moskowitz C. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Who Received At Least 3 Lines of Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 22(6):373–81, 2022. doi: 10.1016/j.clml.2021.11.011.
18. Xie J, Wu A, Liao L, Nastoupil LJ, Du EX, Noman A et al. Characteristics and treatment patterns of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in patients receiving  $\geq 3$  therapy lines in post-CAR-T era. *Current Medical Research and Opinion*; 37(10):1789–98, 2021. doi: 10.1080/03007995.2021.1957806.
19. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Polatuzumab Vedotin (POLIVY®), Modul 3 A, Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen; 2023.
20. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trněný M et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*; 28(27):4184–90, 2010. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
21. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshta KM, Kuliczowski K et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*; 35(5):544–51, 2017. doi: 10.1200/JCO.2016.69.0198.
22. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*; 32(31):3490–6, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9593.
23. Vic S, Lemoine J, Armand P, Lemonnier F, Houot R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. *European Journal of Cancer*; 175:246–53, 2022. doi: 10.1016/j.ejca.2022.08.019.

## 5.2 Stellungnahme Regeneron GmbH

Datum	22. April 2024
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin (Polivy®), in Kombination mit Bendamustin und Rituximab beim rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B- Zell-Lymphom (DLBCL) 2024-01-01-D-1012
Stellungnahme von	<i>Regeneron GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 2. April 2024 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL), für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) nicht infrage kommt, auf der Website des G-BA unter der Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1012 veröffentlicht.</p> <p>Die Regeneron GmbH entwickelt im Anwendungsgebiet des r/r DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien ebenfalls einen neuen Wirkstoff, für den ein Zulassungsantrag bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) derzeit anhängig ist, und möchte daher im Folgenden zum genannten Verfahren Stellung nehmen.</p>	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) des G-BA</b></p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung zu Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab hat der G-BA folgende zVT für 3 Patientengruppen festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patientengruppe a: Erwachsene mit r/r DLBCL nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische SZT nicht infrage kommt: Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid</li><li>• Patientengruppe b1: Erwachsene mit r/r DLBCL nach Versagen von <math>\geq 2</math> Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische SZT</li></ul>	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt. Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit der Anzahl der Bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen. In diesem Zusammenhang wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden, weshalb eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht infrage kommt: Tisagenlecleucel oder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientengruppe b2: Erwachsene mit r/r DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische SZT nicht infrage kommt: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Monotherapie Pixantron und Bestrahlung</li> </ul> <p>Die zVT für die Patientengruppen b1 und b2 entspricht weitestgehend den zuletzt festgelegten zVT des G-BA im Anwendungsgebiet des r/r DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien. Jedoch berücksichtigt diese zVT-Festlegung nicht vollumfänglich den aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie den aktuellen Therapiestandard in Deutschland, wie sowohl aus der aktuellen deutschen Leitlinie der DGHO mit Stand vom Januar 2024 [1] als auch aus Stellungnahmen klinischer Experten im Rahmen kürzlicher Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet deutlich wird [2].</p> <p>Für die Behandlung des r/r DLBCL nach zwei und mehr systemischen Behandlungslinien stehen neben den vom G-BA berücksichtigten Optionen insbesondere das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab tesirin und die bispezifischen Antikörper Glofitamab und Epcoritamab zur Verfügung. Diese Wirkstoffe wurden bereits vom G-BA bewertet und sind in der klinischen Praxis bereits als wichtige Therapieoptionen etabliert. Im Einklang hiermit werden die Wirkstoffe auch bereits in der aktuellen deutschen Leitlinie der DGHO (Stand Januar 2024) und international in der NCCN-Leitlinie (Stand November 2023)</p>	<p>Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.</p> <p><u>a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen</u></p> <p>Die S3-Leitlinie zum DLBCL differenziert in ihren Empfehlungen für die Zweitlinientherapie in hochdosisfähige und nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und spricht jeweils differenzierte Therapieempfehlungen aus. Es wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass es sich bei den Erwachsenen, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, um nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten handelt. Für diese Patientinnen und Patienten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapieprotokoll wie beispielsweise die Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) oder die Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid. Die Kombination R-GemOx ist im vorliegenden Anwendungsgebiet allerdings nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich auch nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>empfohlen [1, 3]. Folglich stellen diese Wirkstoffe aus Sicht von Regeneron essenzielle Bestandteile des aktuellen Therapiestandards dar und sollten somit als Bestandteil der zVT berücksichtigt werden.</p> <p>Eine Monotherapie mit Pixantron wird nach den Ausführungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung zu Loncastuximab tesirin (D-936) nicht empfohlen und höchstens bei einzelnen Patienten rein palliativ zur Symptomlinderung eingesetzt [2]. In der aktuellen deutschen Leitlinie der DGHO wird Pixantron nicht als Therapieoption aufgeführt und auch die ältere, derzeit in Überarbeitung befindliche, S3-Leitlinie spricht keine direkte Empfehlung aus [1, 4]. Eine Pixantron-Monotherapie wird daher aus Sicht von Regeneron nicht als Bestandteil der zVT angesehen.</p> <p>Ebenfalls kommt eine Strahlentherapie aus Sicht von Regeneron, im Einklang mit Leitlinienempfehlungen und Aussagen von klinischen Experten in der mündlichen Anhörung zu Loncastuximab tesirin (D-936) im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als eigenständige Therapieoption infrage, sondern lediglich für ausgewählte Patienten als supportive, symptomlindernde Maßnahme, insbesondere in palliativer Situation [2]. Aufgrund der fehlenden regelhaften therapeutischen Relevanz im vorliegenden Teilanwendungsgebiet stellt die Strahlentherapie aus Sicht von Regeneron keinen Bestandteil der zVT dar.</p> <p>Zusammengefasst ist aus Sicht von Regeneron die zVT unter Berücksichtigung des aktuellen Therapiestandards anzupassen.</p>	<p>Für den CD19-spezifischen Antikörper Tafasitamab, der in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommen, zugelassen ist, wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 3. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).</p> <p>In ihrer schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel konnte für die für Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse vom 16. November 2023 und 21. Dezember 2023). Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung kommen Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die vorliegende Patientenpopulation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA daher Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, fest.</p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Zwar kommt eine Stammzelltransplantation aus den genannten Gründen vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, allerdings haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geeignet sind. Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Diesbezüglich sind Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel ebenfalls für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Zudem ist in dieser Behandlungssituation Tisagenlecleucel zugelassen.</p> <p>Für Tisagenlecleucel konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Februar 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie). In der Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel konnte mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ermöglicht hätten. Für Lisocabtagen maraleucel konnte mit Beschluss vom 6. April 2023 ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Der vorliegenden Evidenz ist in der Gesamtschau jedoch nicht zu entnehmen, dass ein CAR-T-Zelltherapeutikum den jeweils anderen regelhaft vorzuziehen wäre. Der G-BA legt daher Tisagenlecleucel oder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffussem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p><u>b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffussem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen</u></p> <p>Nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie stellen für Patientinnen und Patienten, die für weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kommen, laut der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen der wissenschaftlich- medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie zielgerichtete Substanzen Therapieoptionen dar.</p> <p>Tafasitamab ist wie zuvor dargelegt zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Der Wirkstoff Pixantron besitzt eine explizite Zulassung als Monotherapie für die Behandlungssituation des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell- Lymphomen (NHL). Mit Beschluss des G-BA vom 16. Mai 2013 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Pixantron wird in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoption für die Behandlung mehrfach rezidivierter, aggressiver B-Zell-Lymphome genannt.</p> <p>Aufgrund der primär palliativen Therapiesituation kann bei Patientinnen und Patienten nach mehr als zwei systemischen Vortherapien auch die Durchführung einer palliativ intendierten Bestrahlung eine Behandlungsoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weiterhin stehen mit Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin drei weitere zugelassene Behandlungsoptionen nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zur Verfügung.</p> <p>In den Nutzenbewertungen wurde für Epcoritamab mit Beschluss vom 4. April 2024 und für Glofitamab mit Beschluss vom 1. Februar 2024 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag jeweils eine einarmige Studie). Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss vom 2. November 2023 zur Patientengruppe der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Es lagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Bei Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin handelt es sich um relativ neue Behandlungsoptionen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Glofitamab und Epcoritamab für den vorliegenden Beschluss für Patientengruppe b2) nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lenalidomid, einer Monotherapie mit Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Dabei wird zur Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

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

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2024): Onkopedia-Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Loncastuximab tesirin (D-936). [Zugriff: 19.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-955/2023-09-25\\_Wortprotokoll\\_Loncastuximab-Tesirin\\_D-936.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-955/2023-09-25_Wortprotokoll_Loncastuximab-Tesirin_D-936.pdf).
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2024): Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas, Version 1.2024 - January 18, 2024. [Zugriff: 17.04.2024]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2022): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL [Zugriff: 17.04.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf).

### 5.3 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	22.04.2024
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin (POLIVY®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinweis: In dieser Stellungnahme wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. April 2024 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Polatuzumab-Vedotin (POLIVY®) in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1749) (1).</p> <p>Die Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht Nr. 1749 bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Polatuzumab-Vedotin zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen (2).</p> <p>Der G-BA hat für diese Nutzenbewertung das Anwendungsgebiet abhängig davon, in welcher Linie systemisch therapiert wird und ob die Patienten für eine Therapie mit chimären Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zellen (CAR T-Zelltherapie) in Frage kommen oder nicht, in 3 Subpopulationen unterteilt (1).</p> <p>Für die 1. Subpopulation (Patienten, bei denen eine systemische Therapielinie versagt hat (2L), die nicht für eine SZT in Frage kommen) bestimmt der G-BA folgende Therapie als zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)</li></ul> <p>Für die 2. Subpopulation (Patienten, bei denen zwei oder mehr systemische Therapielinien versagt haben (3L+), die für eine CAR T-</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zelltherapie in Frage kommen und die nicht für eine SZT in Frage kommen) bestimmt der G-BA folgende Therapieoptionen als Optionen der zVT:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tisagenlecleucel oder</li><li>• Axicabtagen-Ciloleucel oder</li><li>• Lisocabtagen maraleucel</li></ul> <p>Für die 3. Subpopulation (Patienten, bei denen zwei oder mehr systemische Therapielinien versagt haben (3L+) und die weder für eine CAR T-Zelltherapie noch für eine SZT in Frage kommen) bestimmt der G-BA folgende Therapien als Optionen der zVT im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe der Ärztin/ des Arztes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tafa-Len</li><li>• Monotherapie Pixantron</li><li>• Bestrahlung</li></ul> <p>Im Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) zur Ableitung des Zusatznutzen zwei vergleichende, in einer Metaanalyse zusammengefasste Studien (GO29365, YO41543) vorgelegt. Beide Studien vergleichen randomisiert Pola-BR mit BR. Der pU leitet basierend auf den Ergebnissen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten in 3L+ DLBCL ab (3).</p> <p>Das IQWiG hat die vom pU vorgelegte Evidenz nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird damit begründet, dass der Komparator (BR) in beiden Studien formal nicht Teil der vom G-BA bestimmten zVT ist und daher die zVT in beiden Studien nicht umgesetzt ist. Insgesamt kommt das IQWiG zum Schluss, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pola-BR gibt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AbbVie möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung Stellung nehmen, insbesondere hinsichtlich der zVT-Auswahl durch den G-BA.</p>	
<p><b>Aktuelle zVT spiegelt die Versorgungssituation und Leitlinienempfehlung nur unzureichend wider</b></p> <p>Aus Sicht von AbbVie weicht der G-BA in seiner Festlegung zur zVT von der aktuellen Leitlinienempfehlung der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) ab und berücksichtigt die Versorgungssituation der Patienten in 2L+ DLBCL bei der Festlegung der zVT nicht ausreichend (4).</p> <p>Subpopulation 1:</p> <p>Die Eignung von Patienten für eine SZT und für eine Therapie mit CAR T-Zellen stellen keine deckungsgleichen Kriterien dar (5). Patienten, die nicht SZT-geeignet sind, können unter Umständen für eine CAR T-Zelltherapie infrage kommen. Entsprechend schränken die Fachinformationen der zugelassenen CAR T-Zelltherapien das Anwendungsgebiet auch nicht auf SZT-geeignete Patienten ein (6-8).</p> <p>Auch die Empfehlungen der deutschen Leitlinie sehen keine Einschränkung von CAR T-Zelltherapien entsprechend einer SZT-Eignung vor und empfehlen unabhängig von der SZT-Eignung primär den Einsatz von CAR T-Zelltherapien bei einem Frührezidiv in 2L DLBCL zu prüfen (4, 9).</p> <p>Des Weiteren empfiehlt die Leitlinie der DGHO für die Patienten, die nicht mehr für eine potenziell kurative zelluläre Therapie infrage kommen neben Pola-BR und Tafa-Len den Einsatz von klassischen</p>	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt. Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit der Anzahl der Bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen. In diesem Zusammenhang wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden, weshalb eine Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.</p> <p><u>a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen</u></p> <p>Die S3-Leitlinie zum DLBCL differenziert in ihren Empfehlungen für die Zweitlinientherapie in hochdosisfähige und nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und spricht jeweils differenzierte</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Immunchemotherapien (bspw. Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin, R-GemOx) in 2L DLBCL.</p> <p>Aus Sicht von AbbVie sollten als zVT-Optionen in Patientenpopulation 1) neben CAR T-Zelltherapien auch klassische Immunchemotherapien als zVT-Optionen ergänzt werden.</p> <p>Subpopulationen 2) und 3):</p> <p>Laut Leitlinie soll auch in der 3L+ DLBCL primär der Einsatz von CAR T-Zelltherapien geprüft werden. Bei Nicht-Eignung für eine CAR T-Zelltherapie stehen laut Leitlinie die zugelassenen und vom G-BA bewerteten Wirkstoffe Epcoritamab, Glofitamab, Pola-BR, Tafa-Len oder Loncastuximab zu Verfügung. Die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab sollen ab der 3L auch bei Patienten nach einer CAR T-Zelltherapie ohne Eignung für eine SZT berücksichtigt werden. Schließlich führt die Leitlinie auch für die 3L+ DLBCL die klassischen Immunchemotherapien (bspw. R-GemOx) als Therapieoption für einige Patienten auf (4, 10).</p> <p>Der Wirkstoff Pixantron wird in der Leitlinie nicht erwähnt und spielt nach Aussage der klinischen Experten keine Rolle in der Therapie des DLBCL (4). Zudem weist die Fachinformation von Pixantron explizit darauf hin, dass der Nutzen dieses Wirkstoffs für 5L+ Patienten nicht nachgewiesen ist (11).</p> <p>Aus Sicht von AbbVie sollten bei der Festlegung der zVT-Optionen für alle betrachteten Subpopulationen einschließlich der 2L DLBCL die Eignung von Patienten für eine CAR T-Zelltherapie berücksichtigt werden. Zusätzlich sollten die zugelassenen und von der aktuellen Leitlinie empfohlenen Therapien Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab als zVT-Optionen berücksichtigt werden. Alle drei Wirkstoffe haben eine Nutzenbewertung durchlaufen und der G-BA hat</p>	<p>Therapieempfehlungen aus. Es wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass es sich bei den Erwachsenen, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, um nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten handelt. Für diese Patientinnen und Patienten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapieprotokoll wie beispielsweise die Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) oder die Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid. Die Kombination R-GemOx ist im vorliegenden Anwendungsgebiet allerdings nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich auch nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Für den CD19-spezifischen Antikörper Tafasitamab, der in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommen, zugelassen ist, wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 3. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).</p> <p>In ihrer schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den bispezifischen Antikörpern Epcoritamab und Glofitamab jeweils einen Zusatznutzen für Patienten in der 3L+ DLBCL bescheinigt (12, 13). Der Wirkstoff Pixantron sollte wegen mangelnder Versorgungsrelevanz, und eingeschränktem Nutzen nach Ansicht von AbbVie nicht mehr als zVT-Option angeführt werden.</p>	<p>es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel konnte für die für Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse vom 16. November 2023 und 21. Dezember 2023). Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung kommen Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die vorliegende Patientenpopulation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA daher Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, fest.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Zwar kommt eine Stammzelltransplantation aus den genannten Gründen vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, allerdings haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß der S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Diesbezüglich sind Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel ebenfalls für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Zudem ist in dieser Behandlungssituation Tisagenlecleucel zugelassen.</p> <p>Für Tisagenlecleucel konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Februar 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie). In der Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel konnte mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten. Für Lisocabtagen maraleucel konnte mit Beschluss vom 6. April 2023 ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Der vorliegenden Evidenz ist in der Gesamtschau jedoch nicht zu entnehmen, dass ein CAR-T-Zelltherapeutikum den jeweils anderen regelhaft vorzuziehen wäre. Der G-BA legt daher Tisagenlecleucel oder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p><u>b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen</u></p> <p>Nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie stellen für Patientinnen und Patienten, die für weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, laut der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen der wissenschaftlich- medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie zielgerichtete Substanzen Therapieoptionen dar.</p> <p>Tafasitamab ist wie zuvor dargelegt zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Wirkstoff Pixantron besitzt eine explizite Zulassung als Monotherapie für die Behandlungssituation des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell- Lymphomen (NHL). Mit Beschluss des G-BA vom 16. Mai 2013 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Pixantron wird in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoption für die Behandlung mehrfach rezidivierter, aggressiver B-Zell-Lymphome genannt.</p> <p>Aufgrund der primär palliativen Therapiesituation kann bei Patientinnen und Patienten nach mehr als zwei systemischen Vortherapien auch die Durchführung einer palliativ intendierten Bestrahlung eine Behandlungsoption darstellen.</p> <p>Weiterhin stehen mit Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin drei weitere zugelassene Behandlungsoptionen nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zur Verfügung.</p> <p>In den Nutzenbewertungen wurde für Epcoritamab mit Beschluss vom 4. April 2024 und für Glofitamab mit Beschluss vom 1. Februar 2024 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag jeweils eine einarmige Studie). Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss vom 2. November 2023 zur Patientengruppe der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Es lagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Bei Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin handelt es sich um relativ neue Behandlungsoptionen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Glofitamab und Epcoritamab für den vorliegenden Beschluss für Patientengruppe b2) nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, einer Monotherapie mit Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Dabei wird zur Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2024). *Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Zugriff 16.04.2024 von [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7389/2024-01-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Polatuzumab-Vedotin\\_D-1012.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7389/2024-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Polatuzumab-Vedotin_D-1012.pdf)
2. Roche Pharma AG. (2022). *Fachinformation Polivy®*. Zugriff 16.04.2024 von <https://www.fachinfo.de>
3. Roche Pharma AG. (2023). *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Polatuzumab Vedotin (POLIVY®)*. Zugriff 16.04.2024 von [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7384/2023\\_12\\_18\\_Modul1\\_Polatuzumab\\_RR.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7384/2023_12_18_Modul1_Polatuzumab_RR.pdf)
4. Georg Lenz BC, Bertram Glaß, Felix Keil, Wolfram Klapper, Maike Nickelsen, Heinz Schmidberger, Clemens A. Schmitt, Novak Urban, . (2024). *Onkopedia Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom*. Zugriff 16.04.2024 von <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
5. Vic S, Lemoine J, Armand P, Lemonnier F, Houot R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. *Eur J Cancer*. 2022;175:246-53.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. (2023). *Fachinformation BREYANZI®*. Zugriff 16.04.2024 von <https://www.fachinfo.de>
7. GILEAD Sciences GmbH. (2024). *Fachinformation: Yescarta®*. Zugriff 16.04.2024 von <https://www.fachinfo.de>
8. Novartis Pharma GmbH. (2023). *Fachinformation Kymriah®*. Zugriff 16.04.2024 von <https://www.fachinfo.de>
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. (2022). *Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL*. Zugriff 16.04.24 von [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf)
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2023). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Loncastuximab tesirin (D-936)*. Zugriff 16.04.2024 von [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-955/2023-09-25\\_Wortprotokoll\\_Loncastuximab-Tesirin\\_D-936.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-955/2023-09-25_Wortprotokoll_Loncastuximab-Tesirin_D-936.pdf)
11. Servier Deutschland GmbH. (2019). *Fachinformation Pixuvri®*. Zugriff 16.04.2024 von <https://www.fachinfo.de>
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2024). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Epcoritamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien)*. Zugriff 16.04.2024 von [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6540/2024-04-04\\_AM-RL-XII\\_Epcoritamab\\_D-980.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6540/2024-04-04_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-980.pdf)
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2024). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches*

Sozialgesetzbuch (SGB V) Glofitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach  $\geq$  2 Vortherapien). Zugriff 16.04.2024 von [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6450/2024-02-01\\_AM-RL-XII\\_Glofitamab\\_D-963\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6450/2024-02-01_AM-RL-XII_Glofitamab_D-963_BAnz.pdf)

#### 5.4 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	19. April 2024
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin/ Polivy®
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 02.04.2024 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Polatuzumab Vedotin, Handelsname Polivy®, in den folgenden Indikationen[1]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• POLIVY in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.<ul style="list-style-type: none"><li>○ 2L DLBCL: Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie</li><li>○ 3L+ DLBCL: Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien</li></ul></li></ul> <p>Gilead Sciences GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung zu folgendem Thema:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</li></ul>	
<p><b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</b></p> <p>Aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilen sich die zwei zugelassenen Anwendungsgebiete in drei Subpopulationen, eine in der Zweitlinientherapie und zwei in der Drittlinientherapie:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>2L DLBCL   Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach dem Versagen einer Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt:</b> Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid.</li></ol>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung des Mittelwerts der Anteilsspannen zu den Patientengruppen b1) (Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. <b>3L+ DLBCL Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach dem Versagen von mehr als zwei Linien systemischer Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt:</b> Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel.</p> <p>3. <b>3L+ DLBCL Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach dem Versagen von mehr als zwei Linien systemischer Therapie, für die weder eine CAR-T-Zelltherapie noch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen:</b> Therapie nach ärztlicher Entscheidung unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Monotherapie mit Pixantron und Bestrahlung.</p> <p>Es ist zu begrüßen, dass anerkannt wird, dass die Ungeeignetheit einer Hochdosistherapie gefolgt von einer Stammzelltransplantation nicht gleichbedeutend ist mit der Ungeeignetheit einer CAR-T-Zelltherapie. Erfahrungen in der realen Welt haben gezeigt, dass die CAR-T-Zelltherapie bei Patienten durchführbar ist, die für eine Stammzelltransplantation nicht in Frage gekommen wären[2].</p> <p>Dennoch, wie vom IQWiG selbst erwähnt, gibt es derzeit keine einheitlichen Kriterien für die Eignung sowohl einer Hochdosistherapie als auch einer CAR-T-Zelltherapie, und die Bewertung hängt von vielen individuellen Patientenfaktoren ab, darunter Alter, Komorbiditäten und Vorbehandlung[1].</p> <p>Die S3-Leitlinie hebt hervor, dass der Begriff "transplant eligible" international eingeführt wurde, ohne dass eine einheitliche und klare Definition vorliegt [3]. Eine solche Definition fehlt weiterhin, und es gibt auch keine prospektiven Studien, die die Bedeutung der individuellen Resilienz für die Durchführbarkeit der Hochdosistherapie untersucht haben.</p>	<p>oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen) und b2) (Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen) aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, aber insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich insbesondere aus einer unklaren Übertragbarkeit zahlreicher der in den einzelnen Rechenschritten verwendeten Anteilswerte sowie in der fraglichen Eignung einiger der verwendeten Quellen. Eine deutliche Unsicherheit ergibt sich zudem daraus, dass der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung die Annahme trifft, dass das Verhältnis des Anteils von Patientinnen und Patienten mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Onkopedia-Leitlinie betont, dass die Eignung zur CAR-T-Zelltherapie kontext- und produktspezifisch bewertet werden sollte[4].</p> <p>Mit der Einführung von CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie (rezidierte/refraktäre Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie) sollte nicht nur die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geprüft werden, sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie. Zudem sollten Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, auch auf ihre Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie überprüft werden.</p> <p>Angesichts dieser Aspekte sind alle Schlussfolgerungen bezüglich der Anzahl der Patienten mit Unsicherheit behaftet. Die Frage bleibt, ob es überhaupt möglich ist, diese Populationen klar abzugrenzen oder ob dies immer vom behandelnden Arzt abhängt, da die Eignung von vielen individuellen Patientenfaktoren abhängt und möglicherweise auf Fall-zu-Fall-Basis getroffen wird.</p>	<p>erfolgter Stammzelltransplantationen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit grundsätzlicher Eignung einer solchen Therapie in der Drittlinie dem analogen Verhältnis aus der Zweitlinie entspricht. In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die Angaben zu Patientengruppe a) (Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen) in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegen und die Angaben zu den Patientengruppen b1) und b2) unsicher sind.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. IQWiG-Berichte – Nr. 1749. Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL)– Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2024 19.04.202. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7389/2024-01-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Polatuzumab-Vedotin\\_D-1012.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7389/2024-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Polatuzumab-Vedotin_D-1012.pdf).
2. Vic S, Lemoine J, Armand P, Lemonnier F, Houot R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. Eur J Cancer. 2022;175:246-53. Epub 2022/09/28. doi: 10.1016/j.ejca.2022.08.019. PubMed PMID: 36166850.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten [19.04.2024]. Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version\\_1/LL\\_DLBCL\\_Lan\\_gversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Lan_gversion_1.0.pdf).
4. Lenz G CB, Glaß B, Keil . Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom 2024 [19.04.2024]. Available from: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@\\_pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@_pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf).

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

Datum	22. April 2024
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin/ Polivy Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1012)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6	<p><b>Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA bestimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Polatumab Vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet für drei Fragestellungen:</p> <p><u>Fragestellung 1:</u> Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zVT: Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid</li> </ul> <p><u>Fragestellung 2:</u> Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von <math>\geq 2</math> Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zVT: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tisagenlecleucel</li> <li>oder</li> <li>▪ Axicabtagen-Ciloleucel</li> </ul> </li> </ul>	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt. Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit der Anzahl der Bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen. In diesem Zusammenhang wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden, weshalb eine Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.</p> <p><u>a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lisocabtagen maraleucel</li> </ul> <p><u>Fragestellung 3:</u> Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid,</li> <li>▪ Monotherapie Pixantron und</li> <li>▪ Bestrahlung</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Stellungnahme BMS:</b></p> <p><u>Fragestellung 1:</u></p> <p>Aus Sicht von BMS ist analog zu Fragestellung 2 und 3 auch die Patientenpopulation der Fragestellung 1 (Patient:innen mit DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie) in zwei</p>	<p>Die S3-Leitlinie zum DLBCL differenziert in ihren Empfehlungen für die Zweitlinientherapie in hochdosisfähige und nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und spricht jeweils differenzierte Therapieempfehlungen aus. Es wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass es sich bei den Erwachsenen, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, um nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten handelt. Für diese Patientinnen und Patienten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapieprotokoll wie beispielsweise die Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) oder die Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid. Die Kombination R-GemOx ist im vorliegenden Anwendungsgebiet allerdings nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich auch nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Subpopulationen, entsprechend der Eignung für chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapien, zu unterteilen.</p> <p>Für Patient:innen der Fragestellung 1, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, stellen die im Anwendungsgebiet zugelassenen CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel den Therapiestandard dar [1, 2].</p> <p><u>Fragestellung 2 und 3:</u></p> <p>BMS stimmt dem G-BA zu, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Patientenpopulation mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von <math>\geq 2</math> Linien einer systemischen Therapie entsprechend der Eignung der Patient:innen für eine CAR-T-Zelltherapie in zwei Subpopulationen zu unterteilen ist.</p> <p>Für Patient:innen der Fragestellung 2 stellen die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel den aktuellen Therapiestandard dar [1].</p> <p>Für Patient:innen der Fragestellung 3, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommt, empfiehlt die im Januar 2024 veröffentlichte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und</p>	<p>Für den CD19-spezifischen Antikörper Tafasitamab, der in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommen, zugelassen ist, wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 3. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).</p> <p>In ihrer schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>medizinische Onkologie (DGHO) nun insbesondere die bispezifischen Antikörper Epcoritamab oder Glofitamab oder das Anti-CD19-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab-Tesirine als relevante Therapieoptionen [1].</p>	<p>Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel konnte für die für Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse vom 16. November 2023 und 21. Dezember 2023). Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung kommen Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die vorliegende Patientenpopulation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA daher Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, fest.</p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen</u></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Zwar kommt eine Stammzelltransplantation aus den genannten Gründen vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, allerdings haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosismotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie</u></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Der vorliegenden Evidenz ist in der Gesamtschau jedoch nicht zu entnehmen, dass ein CAR-T-Zelltherapeutikum den jeweils anderen regelhaft vorzuziehen wäre. Der G-BA legt daher Tisagenlecleucel oder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p><u>b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen</u></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie stellen für Patientinnen und Patienten, die für weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, laut der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen der wissenschaftlich- medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie zielgerichtete Substanzen Therapieoptionen dar.</p> <p>Tafasitamab ist wie zuvor dargelegt zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Der Wirkstoff Pixantron besitzt eine explizite Zulassung als Monotherapie für die Behandlungssituation des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell- Lymphomen (NHL). Mit Beschluss des G-BA vom 16. Mai 2013 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Pixantron</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wird in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoption für die Behandlung mehrfach rezidivierter, aggressiver B-Zell-Lymphome genannt.</p> <p>Aufgrund der primär palliativen Therapiesituation kann bei Patientinnen und Patienten nach mehr als zwei systemischen Vortherapien auch die Durchführung einer palliativ intendierten Bestrahlung eine Behandlungsoption darstellen.</p> <p>Weiterhin stehen mit Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin drei weitere zugelassene Behandlungsoptionen nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zur Verfügung.</p> <p>In den Nutzenbewertungen wurde für Epcoritamab mit Beschluss vom 4. April 2024 und für Glofitamab mit Beschluss vom 1. Februar 2024 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag jeweils eine einarmige Studie). Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss vom 2. November 2023 zur Patientengruppe der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, festgestellt, dass</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Es lagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Bei Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin handelt es sich um relativ neue Behandlungsoptionen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Glofitamab und Epcoritamab für den vorliegenden Beschluss für Patientengruppe b2) nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, einer Monotherapie mit Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Dabei wird zur Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht.</p>

## Literaturverzeichnis

1\_Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2024): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Januar 2024. [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>

2\_Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V - hier: Lisocabtagen maraleucel (D-951). [Zugriff: 22.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-960/2023-10-09\\_Wortprotokoll\\_Lisocabtagen-maraleucel%20D-951.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-960/2023-10-09_Wortprotokoll_Lisocabtagen-maraleucel%20D-951.pdf).

## 5.6 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	22. April 2024
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin/Polivy
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Am 01.01.2024 hat auf Grundlage des von der Roche Pharma AG eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 02.04.2024 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1749) zur Dossierbewertung von Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH entwickelt und vertreibt Wirkstoffe im Indikationsgebiet und ist daher ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 Verfo G-BA zu einem allgemeinen Aspekt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Polatuzumab Vedotin**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Polatuzumab Vedotin</b></p> <p>Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde am 02. April 2024 die Nutzenbewertung des IQWiG zu Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, veröffentlicht.</p> <p>Der G-BA hat für die Zielpopulation des Anwendungsgebiets basierend auf der Anzahl der Therapielinien sowie ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie drei Subpopulationen mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt:</li> </ol> <p>[Zweckmäßige Vergleichstherapie ist]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid</li> </ul>	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt. Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit der Anzahl der Bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen. In diesem Zusammenhang wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden, weshalb eine Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.</p> <p><u>a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen</u></p> <p>Die S3-Leitlinie zum DLBCL differenziert in ihren Empfehlungen für die Zweitlinientherapie in hochdosisfähige und nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und spricht jeweils differenzierte Therapieempfehlungen aus. Es wird in diesem Zusammenhang davon</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von <math>\geq 2</math> Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt:</p> <p>[Zweckmäßige Vergleichstherapie ist]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tisagenlecleucel</li> <li>oder</li> <li>• Axicabtagen ciloleucel</li> <li>oder</li> <li>• Lisocabtagen maraleucel</li> </ul> <p>3. Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von <math>\geq 2</math> Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</p> <p>[Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine] Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid,</li> <li>• Monotherapie Pixantron und</li> <li>• Bestrahlung.</li> </ul>	<p>ausgegangen, dass es sich bei den Erwachsenen, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, um nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten handelt. Für diese Patientinnen und Patienten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapieprotokoll wie beispielsweise die Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) oder die Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid. Die Kombination R-GemOx ist im vorliegenden Anwendungsgebiet allerdings nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich auch nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Für den CD19-spezifischen Antikörper Tafasitamab, der in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommen, zugelassen ist, wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 3. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).</p> <p>In ihrer schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien ist folgender Punkt aus Sicht der Novartis Pharma GmbH zu beachten:</p> <p><i>Keine Berücksichtigung von CAR-T-Zelltherapien für Patienten der Subpopulation 1</i></p> <p>Der G-BA berücksichtigt keine CAR-T-Zelltherapien für die Patientenpopulation der Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.</p> <p>Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL, welches innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser Therapie refraktär ist, sind sowohl Axicabtagen ciloleucel als auch Lisocabtagen maraleucel explizit zugelassen (1, 2). Sie sind daher auch für mindestens einen Teil der Subpopulation 1 im vorliegenden Anwendungsgebiet einsetzbar.</p> <p>Zudem stellt die Verabreichung von Axicabtagen ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel laut DGHO-Leitlinie „den neuen Standard bei Pat[ienten] mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv dar“ (3). Dies gilt sowohl für jüngere hochdosisfähige als auch ältere, potenziell nicht hochdosisfähige Patienten (3).</p> <p>Des Weiteren weist das IQWiG in seiner Nutzenbewertung darauf hin, „dass die Nichteignung einer Hochdosistherapie für die Patientinnen und Patienten gefolgt von einer Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen sei mit der Nichteignung einer CAR-T-Zelltherapie“ (4).</p>	<p>Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel konnte für die für Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, zudem jeweils kein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgestellt werden (Beschlüsse vom 16. November 2023 und 21. Dezember 2023). Unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung kommen Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel für die vorliegende Patientenpopulation nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA daher Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, fest.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>CAR-T-Zelltherapien stellen somit auch eine Behandlungsoption für einen Teil der Patienten, die innerhalb von 12 Monaten rezidivieren, dar.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH aus den oben genannten Gründen der Auffassung, dass CAR-T-Zelltherapien (Axicabtagen ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel) auch bei nicht hochdosisfähigen Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach Versagen 1 Linie systemischer Therapie ohne Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation angesehen werden kann.</p>	<p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Zwar kommt eine Stammzelltransplantation aus den genannten Gründen vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, allerdings haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen</u></p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß der S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Diesbezüglich sind Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel ebenfalls für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Zudem ist in dieser Behandlungssituation Tisagenlecleucel zugelassen.</p> <p>Für Tisagenlecleucel konnte in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 15. Februar 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie). In der Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel konnte mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten. Für Lisocabtagen maraleucel konnte mit Beschluss vom 6. April 2023 ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Der vorliegenden Evidenz ist in der Gesamtschau jedoch nicht zu entnehmen, dass ein CAR-T-Zelltherapeutikum den jeweils anderen regelhaft vorzuziehen wäre. Der G-BA legt daher Tisagenlecleucel oder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p><u>b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen</u></p> <p>Nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie stellen für Patientinnen und Patienten, die für weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, laut der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen der wissenschaftlich- medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie zielgerichtete Substanzen Therapieoptionen dar.</p> <p>Tafasitamab ist wie zuvor dargelegt zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Wirkstoff Pixantron besitzt eine explizite Zulassung als Monotherapie für die Behandlungssituation des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell- Lymphomen (NHL). Mit Beschluss des G-BA vom 16. Mai 2013 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Pixantron wird in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften als Therapieoption für die Behandlung mehrfach rezidivierter, aggressiver B-Zell-Lymphome genannt.</p> <p>Aufgrund der primär palliativen Therapiesituation kann bei Patientinnen und Patienten nach mehr als zwei systemischen Vortherapien auch die Durchführung einer palliativ intendierten Bestrahlung eine Behandlungsoption darstellen.</p> <p>Weiterhin stehen mit Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin drei weitere zugelassene Behandlungsoptionen nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zur Verfügung.</p> <p>In den Nutzenbewertungen wurde für Epcoritamab mit Beschluss vom 4. April 2024 und für Glofitamab mit Beschluss vom 1. Februar 2024 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag jeweils eine einarmige Studie). Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss vom 2. November 2023 zur Patientengruppe der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Es lagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Bei Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin handelt es sich um relativ neue Behandlungsoptionen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Glofitamab und Epcoritamab für den vorliegenden Beschluss für Patientengruppe b2) nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, einer Monotherapie mit Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Dabei wird zur Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

1. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® (Stand 01/2024). 2024.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation BREYANZI® 1,1 – 70 × 106 Zellen/ml / 1,1 – 70 × 106 Zellen/ml Infusionsdispersion (Stand: 09/2023). 2023.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2024 [Zuletzt aktualisiert Januar 2024; abgerufen am 08.04.2024]; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html#ID0EULAC>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.

## 5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.04.2024
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin (Polivy)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Polatuzumab Vedotin (Polivy) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zugelassen zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.</p> <p>In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2020 sah der G-BA für den Wirkstoff einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA (nach zwischenzeitlich mehrfacher Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) aktuell drei Patientengruppen:</p> <p>(A) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen mit der Vergleichstherapie „Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid“,</p> <p>(B1) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kommen mit der Vergleichstherapie „Tisagenlecleucel oder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel“ sowie (B2) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen mit der Vergleichstherapie „Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Monotherapie Pixantron und Bestrahlung“.</p> <p>Das IQWiG sieht in allen drei Fragestellungen den Zusatznutzen als nicht belegt an, da die aktuell vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt worden sei. Der Hersteller beansprucht einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Teilpopulation nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien.</p>	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Die Feststellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte kritisch überprüft werden. Insb. sollte die alleinige Festlegung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid überprüft und der Stellenwert von CAR-T-Zelltherapie in der Versorgung für die Fragestellung A überprüft werden. Bei der Fragestellung B2 ist vor allem die Festlegung von Pixantron als Option kritisch zu überprüfen.</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p><b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b></p> <p>Die Verteilung der GKV-Zielpopulation sollte ebenfalls kritisch überprüft werden. So erscheint vor allem der vom IQWiG diskutierte Anteil der Population B1 als unterschätzt.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung des Mittelwerts der Anteilsspannen zu den Patientengruppen b1) und b2) aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, aber insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Diese ergeben sich insbesondere aus einer unklaren Übertragbarkeit zahlreicher der in den einzelnen Rechenschritten verwendeten Anteilswerte sowie in der fraglichen Eignung einiger der verwendeten Quellen. Eine deutliche Unsicherheit ergibt sich zudem daraus, dass der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung die Annahme trifft, dass das Verhältnis des Anteils von</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten mit erfolgter Stammzelltransplantationen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit grundsätzlicher Eignung einer solchen Therapie in der Drittlinie dem analogen Verhältnis aus der Zweitlinie entspricht. In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die Angaben zu Patientengruppe a) in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegen und die Angaben zu den Patientengruppen b1) und b2) unsicher sind.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

**Literatur:**

## 5.8 Stellungnahme DGHO, GLA

Datum	23. April 2024
Stellungnahme zu	Polatuzumab Vedotin, mit Bendamustin/Rituximab
Stellungnahme von	<i>DGHO, GLA</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;GLA, German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Das erneute Verfahren zu Polatuzumab Vedotin (Polivy®) in Kombination mit Bendamustin/Rituximab beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird nach Überschreiten der gesetzlich festgelegten Umsatzschwelle durchgeführt. Polatuzumab Vedotin ist zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL (r/r DLBCL), die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über die Subgruppen und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-Sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt;1 Vortherapie</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tafasitamab / Lenalidomid</li> </ul> </td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>≥2 Vortherapien, nicht für ASZT geeignet, für CAR-T-Zellen geeignet</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tafasitamab / Lenalidomid</li> <li>Tisagenlecleucel</li> <li>Axicabtagen-Ciloleucel</li> <li>Lisocabtagen maraleucel</li> </ul> </td> <td>beträchtlich (bei Pat. mit ≥3 Vortherapien)</td> <td>Beleg</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>≥2 Vortherapien, nicht für ASZT und nicht für CAR-T-Zellen geeignet</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tafasitamab / Lenalidomid</li> <li>Pixantron</li> <li>Bestrahlung</li> </ul> </td> <td>beträchtlich (bei Pat. mit ≥3 Vortherapien)</td> <td>Beleg</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	>1 Vortherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tafasitamab / Lenalidomid</li> </ul>	nicht belegt	-	nicht belegt	-	≥2 Vortherapien, nicht für ASZT geeignet, für CAR-T-Zellen geeignet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tafasitamab / Lenalidomid</li> <li>Tisagenlecleucel</li> <li>Axicabtagen-Ciloleucel</li> <li>Lisocabtagen maraleucel</li> </ul>	beträchtlich (bei Pat. mit ≥3 Vortherapien)	Beleg	nicht belegt	-	≥2 Vortherapien, nicht für ASZT und nicht für CAR-T-Zellen geeignet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tafasitamab / Lenalidomid</li> <li>Pixantron</li> <li>Bestrahlung</li> </ul>	beträchtlich (bei Pat. mit ≥3 Vortherapien)	Beleg	nicht belegt	-	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p>			
Subgruppe	ZVT			pU		IQWiG																											
		Zusatznutzen	Ergebnis-Sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																												
>1 Vortherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tafasitamab / Lenalidomid</li> </ul>	nicht belegt	-	nicht belegt	-																												
≥2 Vortherapien, nicht für ASZT geeignet, für CAR-T-Zellen geeignet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tafasitamab / Lenalidomid</li> <li>Tisagenlecleucel</li> <li>Axicabtagen-Ciloleucel</li> <li>Lisocabtagen maraleucel</li> </ul>	beträchtlich (bei Pat. mit ≥3 Vortherapien)	Beleg	nicht belegt	-																												
≥2 Vortherapien, nicht für ASZT und nicht für CAR-T-Zellen geeignet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tafasitamab / Lenalidomid</li> <li>Pixantron</li> <li>Bestrahlung</li> </ul>	beträchtlich (bei Pat. mit ≥3 Vortherapien)	Beleg	nicht belegt	-																												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten einer randomisierten Studie mit 80 Pat. zum Vergleich der Kombination Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab gegenüber Bendamustin / Rituximab vor. Zusätzlich werden Daten einer randomisierten Studie aus China mit 48 Pat. in derselben Indikation vorgelegt.</li> <li>• Der Therapiestandard ändert sich derzeit beim DLBCL rasch, damit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie. Sinnvoll für den Vergleich ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimittel. Dazu gehören inzwischen auch die beiden, beim r/r DLBCL zugelassenen, bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab sowie das ebenfalls zugelassene Antikörperkonjugat Loncastuximab Tesirin.</li> <li>• In der Zulassungsstudie führte Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer signifikanten Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Mehr als die Hälfte der Pat. erhielten Folgetherapien, einschl. CAR-T-Zellen und Stammzelltransplantationen.</li> <li>• Im Unterschied zum ersten Verfahren beschränkt sich der pU auf die getrennte Präsentation von Daten zum Einsatz von Polatuzumab Vedotin in der Zweit- und ab der Drittlinientherapie, sowohl für die Zulassungsstudie als auch für die ergänzende Studie aus China.</li> <li>• Polatuzumab Vedotin ist wirksam und insgesamt gut verträglich. Signifikant häufiger als im Kontrollarm trat eine periphere Polyneuropathie auf. In der Extension zur Zulassungsstudie liegt die PNP- Rate bei 33,1%. Insgesamt hatten 2% der Pat. hat eine PNP CTCAE Grad 3/4.</li> </ul> <p>Polatuzumab Vedotin ist eine wirksame Therapie bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist mangels Vergleichs mit anderen, zwischenzeitlich verfügbaren Therapieoptionen nicht möglich. Die erneute Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin beim r/r DLBCL nach Einsatz dieses Arzneimittels in der Erstlinientherapie ist unklar.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;GLA, German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden. Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Heilungsrate von Pat. mit neu diagnostiziertem DLBCL liegt bei 60 - 70% [1, 2].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Therapie bei refraktärer Erkrankung und im Rezidiv hat sich in den letzten Jahren aufgrund der Zulassung zahlreicher neuer Arzneimittel schrittweise gewandelt [1, 2]. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Rezidivtherapie bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (erstes und nachfolgende Rezidive)</b></p> <pre> graph TD     A[Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom Rezidiv / Refraktärität] --&gt; B[CAR-T-fähig]     A --&gt; C[Frail, nicht CAR-T-fähig]          B --&gt; D[Primär refraktär/ frühes Rezidiv (&lt;=12 Monate)]     B --&gt; E[Spätrezidiv (&gt;12 Monate)]          D --&gt; F["CAR-T Zellen (Axicabtagen-Ciclioucel, Lisocabtagen-Maraleuceel)"]     F --&gt; G[Refraktärität/ Rezidiv]     G --&gt; H[Allogene SZT]     G --&gt; I[Epcoritamab oder Glofitamab]          E --&gt; J[Hochdosisfähig]     E --&gt; K[Nicht- Hochdosisfähig]          J --&gt; L["Platinhaltige Salvage Hochdosistherapie mit autologer SZT"]     L --&gt; M[Refraktärität/ Rezidiv]     M --&gt; N[CAR-T Zellen]          K --&gt; O["Polatuzumab + BR oder Tafasitamab + Lenalidomid oder Immunchemotherapie"]     O --&gt; P[Refraktärität/ Rezidiv]     P --&gt; Q[CAR-T Zellen]          C --&gt; R["Polatuzumab + BR oder Tafasitamab + Lenalidomid oder Immunchemotherapie oder BSC"]     R --&gt; S[Refraktärität/ Rezidiv]     S --&gt; T["Epcoritamab oder Glofitamab oder Polatuzumab + BR oder Tafasitamab + Lenalidomid oder Loncastuximab oder Immunchemotherapie oder Experimentelle Therapie oder BSC"]     </pre> <p><i>Legende: BSC: best supportive care. Die Beschreibung der Therapieprotokolle findet sich im zugehörigen Dokument „Medikamentöse Tumorthherapie“</i></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Entscheidende Kriterien für die Wahl der optimalen Therapie sind das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, die Eignung zur Hochdosistherapie bzw. die Eignung für eine Therapie mit CAR-T-Zellen.</p> <p>Polatuzumab Vedotin gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Es besteht aus einem Anti-CD79b-Antikörper und Monomethyl Auristatin E (MMAE), einem Mikrotubulus-Inhibitor. Polatuzumab Vedotin wird intravenös über 6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen appliziert. Daten randomisierter Studien zur Therapie von Pat. mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Randomisierte Studien zur Therapie des rezidivierten/refraktären DLBCL mit Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab nach mindestens einer Vortherapie</b></p> <table border="1" data-bbox="165 783 1377 1070"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>CR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜL<sup>5</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GO29365, Sehn [3]</td> <td>Zweitlinie oder später, nicht für HDT + auto SZT geeignet</td> <td>Bendamustin + Rituximab</td> <td>Bendamustin + Rituximab + Polatuzumab Vedotin</td> <td>80</td> <td>17,5 vs 42,5</td> <td>3,7 vs 9,2<sup>6</sup> 0,4<sup>7</sup> (KI 0,2-0,7)</td> <td>4,5 vs 12,4 0,4 (KI 0,2-0,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> CR – komplette Remission; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;</p> <p>Polatuzumab Vedotin (Polivy®) wurde im Januar 2020 in der EU für die Therapie von Pat. mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL zugelassen, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind.</p>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )	GO29365, Sehn [3]	Zweitlinie oder später, nicht für HDT + auto SZT geeignet	Bendamustin + Rituximab	Bendamustin + Rituximab + Polatuzumab Vedotin	80	17,5 vs 42,5	3,7 vs 9,2 <sup>6</sup> 0,4 <sup>7</sup> (KI 0,2-0,7)	4,5 vs 12,4 0,4 (KI 0,2-0,7)	
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )										
GO29365, Sehn [3]	Zweitlinie oder später, nicht für HDT + auto SZT geeignet	Bendamustin + Rituximab	Bendamustin + Rituximab + Polatuzumab Vedotin	80	17,5 vs 42,5	3,7 vs 9,2 <sup>6</sup> 0,4 <sup>7</sup> (KI 0,2-0,7)	4,5 vs 12,4 0,4 (KI 0,2-0,7)										

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Polatuzumab Vedotin</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Therapie des r/r DLBCL hat sich in den letzten Jahren rasch und grundlegend gewandelt. Als ZVT sind jeweils die im Therapiealgorithmus (siehe Abbildung 1) empfohlenen Optionen. Geeignet zum Vergleich ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die vor allem die bisher durchgeführten Therapien, das bisherige Ansprechen und die Eignung der Pat. für eine Therapie mit CAR-T-Zellen oder eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation berücksichtigt.</p>	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und ist hinsichtlich der Anzahl vorheriger Therapielinien nicht eingeschränkt. Diesbezüglich liegen gemäß der vorliegenden Evidenz distinkte Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit der Anzahl der Bereits zurückliegenden Therapielinien vor. Daher wird es vom G-BA für sachgerecht erachtet, das Anwendungsgebiet in Patientinnen und Patienten nach Versagen einer Linie systemischer Therapie und solche nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie zu unterteilen. In diesem Zusammenhang wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden, weshalb eine Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach Versagen einer Linie systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen</u></p> <p>Die S3-Leitlinie zum DLBCL differenziert in ihren Empfehlungen für die Zweitlinientherapie in hochdosisfähige und nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und spricht jeweils differenzierte Therapieempfehlungen aus. Es wird in diesem Zusammenhang davon ausgegangen, dass es sich bei den Erwachsenen, die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, um nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten handelt. Für diese Patientinnen und Patienten empfiehlt die S3-Leitlinie eine Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapieprotokoll wie beispielsweise die Kombination aus Rituximab,</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) oder die Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid. Die Kombination R-GemOx ist im vorliegenden Anwendungsgebiet allerdings nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich auch nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx kommt daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Für den CD19-spezifischen Antikörper Tafasitamab, der in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommen, zugelassen ist, wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 3. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag eine einarmige Studie).</p> <p>In ihrer schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie weisen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften darauf hin, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. In diesem Zusammenhang sind die beiden CAR-T-Zelltherapeutika Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die S3-Leitlinie empfiehlt diese beiden Therapieoptionen allerdings explizit nur für hochdosisfähige Patientinnen und Patienten und nicht für nicht hochdosisfähige Patientinnen und Patienten. In den Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel und</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, fest.</p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie liegen für die Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapielinien distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite bzw. eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Zwar kommt eine Stammzelltransplantation aus den genannten Gründen vorliegend nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht, allerdings haben die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>darauf hingewiesen, dass es Patientinnen und Patienten gibt, die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA für sachgerecht, die Patientenpopulation mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, weiter nach ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie zu unterteilen.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen</u></p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt werden, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlagen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Der vorliegenden Evidenz ist in der Gesamtschau jedoch nicht zu entnehmen, dass ein CAR-T-Zelltherapeutikum den jeweils anderen regelhaft vorzuziehen wäre. Der G-BA legt daher Tisagenlecleucel oder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p><u>b2) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen</u></p> <p>Nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie stellen für Patientinnen und Patienten, die für weder für eine CAR-T-Zelltherapie noch für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, laut der vorliegenden Evidenz und den Ausführungen der wissenschaftlich- medizinischen Fachgesellschaften verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie zielgerichtete Substanzen Therapieoptionen dar.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Tafasitamab ist wie zuvor dargelegt zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Der Wirkstoff Pixantron besitzt eine explizite Zulassung als Monotherapie für die Behandlungssituation des mehrfach rezidivierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell- Lymphomen (NHL). Mit Beschluss des G-BA vom 16. Mai 2013 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Pixantron wird in der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>als Therapieoption für die Behandlung mehrfach rezidivierter, aggressiver B-Zell-Lymphome genannt.</p> <p>Aufgrund der primär palliativen Therapiesituation kann bei Patientinnen und Patienten nach mehr als zwei systemischen Vortherapien auch die Durchführung einer palliativ intendierten Bestrahlung eine Behandlungsoption darstellen.</p> <p>Weiterhin stehen mit Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin drei weitere zugelassene Behandlungsoptionen nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zur Verfügung.</p> <p>In den Nutzenbewertungen wurde für Epcoritamab mit Beschluss vom 4. April 2024 und für Glofitamab mit Beschluss vom 1. Februar 2024 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (zugrunde lag jeweils eine einarmige Studie). Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss vom 2.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>November 2023 zur Patientengruppe der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Es lagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglicht hätten.</p> <p>Bei Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin handelt es sich um relativ neue Behandlungsoptionen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Glofitamab und Epcoritamab für den vorliegenden Beschluss für Patientengruppe b2) nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, einer</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Monotherapie mit Pixantron und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie und für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, fest. Dabei wird zur Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erwartet, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie GO29365. Primärer Endpunkt war die Rate kompletter Remissionen. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 21. Oktober 2021. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].</p> <p>Zusätzlich werden die Daten der in China durchgeführten Studie YO41543 im Dossier präsentiert. Datenschnitt war der 7. Februar 2022. Die Daten wurden bisher nicht in einem Peer-Review-Journal publiziert.</p>	<p>Im Vergleichsarm der beiden Studien wurde jeweils Bendamustin in Kombination mit Rituximab eingesetzt. Bendamustin in Kombination mit Rituximab entspricht jedoch für keine der drei Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorgelegte Metaanalyse der Studien GO29365 und YO41543 ermöglicht daher für keine der Patientengruppen einen Vergleich gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit DLBCL. Die Kombination Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab führte gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit (HR 0,4; Median 7,9 Monate). Im Dossier ist erkennbar, dass sich der Unterschied auf Pat. mit mindestens 3 Vortherapien beschränkt.</p> <p>Bei Pat. mit mindestens 3 Vortherapien erhielten 56,3% im Polatuzumab-Arm eine Folgetherapie vs 51,4% im Kontrollarm. Eine differenzierte Darstellung der Folgetherapien fehlt.</p>	<p>Vergleichstherapie. Folglich liegen zu keiner der Patientengruppen Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für die bewertungsgegenständlichen Patientengruppen nicht belegt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab führte gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,4; Median 5,5 Monate).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer</b></p> <p>Die Raten kompletter Remissionen lag unter Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab bei 42,5%, signifikant höher als im Kontrollarm.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den beiden Studien nicht erhoben.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab höher als im Kontrollarm. Publierte Daten einer Auswertung der Extensionsstudie ist in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p><b><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus Zulassungs- und Extensionsstudie [4]</i></b></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	AE	Randomized, BR (n = 39)		Pooled, pola + BR* (N = 151)	
		All grade	Grade 3-4	All grade	Grade 3-4
	Neutropenia	15 (38.5)	13 (33.3)	56 (37.1)	49 (32.5)
	Thrombocytopenia	12 (30.8)	9 (23.1)	49 (32.5)	31 (20.5)
	Anemia	10 (25.6)	7 (17.9)	49 (32.5)	19 (12.6)
	Infections and infestations <sup>±</sup>	20 (51.3)	8 (20.5)	74 (49.0)	33 (21.9)
	Diarrhea	11 (28.2)	2 (5.1)	54 (35.8)	6 (4.0)
	Nausea	16 (41.0)	0	50 (33.1)	1 (0.7)
	Pyrexia	9 (23.1)	0	44 (29.1)	2 (1.3)
	Fatigue	14 (35.9)	1 (2.6)	40 (26.5)	3 (2.0)
	Decreased appetite	8 (20.5)	0	39 (25.8)	4 (2.6)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<table border="1" data-bbox="293 587 1359 659"> <tr> <td data-bbox="293 587 640 659">PN<sup>‡</sup></td> <td data-bbox="640 587 801 659">3 (7.7)</td> <td data-bbox="801 587 976 659">0</td> <td data-bbox="976 587 1162 659">47 (31.1)</td> <td data-bbox="1162 587 1359 659">3 (2.0)</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 730 1359 863">In dieser Auswertung lag die Rate periphere Neuropathie bei 33,2%, etwas niedriger als in der Erstausswertung der Zulassungsstudie. Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen war unter Polatumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab höher als im Kontrollarm (33,3% vs 12,8%).</p> <p data-bbox="293 890 1359 954">In der Zulassungsstudie lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse im Polatumab-Arm bei 33%, im Kontrollarm bei 12,8%.</p>	PN <sup>‡</sup>	3 (7.7)	0	47 (31.1)	3 (2.0)	
PN <sup>‡</sup>	3 (7.7)	0	47 (31.1)	3 (2.0)			
	<p data-bbox="293 991 622 1018"><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p data-bbox="293 1043 1359 1142">Der Bericht des IQWiG ist kurz, weil der Vergleichsarm der Zulassungsstudie nicht der ZVT entspricht. Eine differenzierte Auswertung der Studie einschl. der oben dargestellten Parameter fehlt.</p>	<p data-bbox="1391 995 2063 1023">Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Polatuzumab Vedotin wird in dieser Indikation regelhaft in Kombination mit Bendamustin und Rituximab eingesetzt.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>6. Diskussion</b></p> <p>Mit Polatuzumab Vedotin steht nach Brentuximab Vedotin ein weiteres Antikörper-Drug-Konjugat für die Behandlung von Pat. mit aggressiven Lymphomen zur Verfügung. Die Kombination Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab führte gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. Polatuzumab Vedotin wurde nach seiner Markteinführung sehr schnell in der Versorgung akzeptiert. Das führte initial sogar zu einem Versorgungsengpass. Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind zu diskutieren:</p> <p><u>Vergleichstherapie</u></p> <p>Der jetzige Therapiestandard beim r/r DLBCL entspricht nicht mehr der Situation bei Planung der Zulassungsstudie zu Polatuzumab Vedotin. Es liegen keine Daten zum</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich von Polatuzumab Vedotin mit nachfolgend zugelassenen Arzneimitteln wie Tafasitamab, CAR-T-Zellen, bispezifischen Antikörpern u. a. vor.</p> <p><u>Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Im Unterschied zum ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation beschränkt sich der pU in diesem Verfahren auf die getrennte Darstellung von Ergebnissen bei Pat. mit Einsatz von Polatuzumab in der Zweit- und ab der Drittlinientherapie. Eine Darstellung der Gesamtergebnisse fehlt. Bei Auswertung der Ergebnisse wird deutlich, dass der Unterschied zugunsten von Polatuzumab Vedotin vor allem und fast ausschließlich bei Pat. ab der Drittlinientherapie auftritt. Hier beantragt der pU die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens.</p> <p>Die vom pU gewählte Darstellung wirkt intentionsgetriggert und entspricht nicht den üblichen Regeln wissenschaftlicher Auswertungen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die unter Vedotin charakteristische periphere Neuropathie tritt bei einem Drittel der Pat. auf. Auch eine PNP im Grad 1/2 kann sehr einschränkend für tägliche Verrichtungen sein. Hier sind Daten aus dem Patienten-Reported-Outcome erforderlich.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab +/- Bendamustin ist eine Erweiterung der Therapieoptionen beim rezidiviertem/refraktärem DLBCL auch bei Pat., die nicht für intensivere Therapieformen geeignet sind. Es hat sich zudem als wichtiges Regime zur Überbrückungstherapie vor CART-Therapie etabliert.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Januar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf)
3. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al.: Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 38:155-165, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.00172](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172)
4. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S et al.: Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. Blood Adv 6:533-543, 2022. DOI: [10.1182/bloodadvances.2021005794](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005794)

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Polatuzumab Vedotin**

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Mai 2024

von 11.30 Uhr bis 12.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Stuwe

Frau Dr. Riplinger

Herr Dr. Eggebrecht

Herr Ladinek

Herr Martin

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Chapuy

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

Herr Prof. Dr. Lenz

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

Frau Bonacker

Herr Gossens

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

Frau Pedretti

Frau Hofmann-Xu

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau König

Frau Merker

Herr Klein-Hessling

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Dr. Rüb

Frau Briswalter

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir haben jetzt zwei Dossiers, die wir zusammen anhören. Das sind D-1012 und D-1013, beides Polatuzumab Vedotin in Kombination, als erstes mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären DLBCL, nicht geeignet für Stammzelltransplantation und als zweites Polatuzumab Vedotin in der Erstlinie.

Wir haben zwei Dossierbewertungen des IQWiG zu den Anwendungsgebieten, beide vom 26. März 2024. Zum ersten, D-1012, haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die German Lymphoma Alliance in einer gemeinsamen Stellungnahme, AbbVie Deutschland, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Novartis Pharma GmbH, Regeneron GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zur zweiten Dossierbewertung, D-1013, haben Stellungnahmen abgegeben: der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, die DGHO in einer gemeinsamen Stellungnahme mit der GLA, Novartis Pharma, Gilead Sciences und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Stuwe, Frau Dr. Riplinger, Herr Dr. Eggebrecht, Herr Ladinek und Herr Martin, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Chapuy, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Lenz, für AbbVie Frau Bonacker und Herr Gossens, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Hofmann-Xu, für Novartis Frau König, Frau Merker und Herr Klein-Hessling, für Regeneron Frau Dr. Rüb und Frau Briswalter sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, dann versuchen wir, zu beiden Anwendungsgebieten in eine Frage-und-Antwortrunde einzutreten. Wer macht das für den pU?

**Frau Dr. Stuwe (Roche):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Stuwe.

**Frau Dr. Stuwe (Roche):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir im Zuge dieser Anhörung relevante Themen diskutieren. Die zwei Verfahren, über die wir heute sprechen, werden bei uns von unterschiedlichen Teams betreut. Von daher sind wir heute mit einer Person mehr anwesend als üblich. Ich gebe kurz das Wort weiter, damit sich das Team vorstellen kann.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Guten Morgen in die Runde! Mein Name ist Selina Riplinger. Ich bin für die medizinischen Aspekte der beiden Verfahren zuständig.

**Herr Martin (Roche):** Guten Morgen! Cédric Martin mein Name. Ich bin für die methodischen Aspekte zuständig.

**Herr Dr. Eggebrecht (Roche):** Guten Morgen! Ich bin bei HTA verantwortlich für das Dossier zum Einsatz von Polatuzumab Vedotin ab der zweiten Therapielinie.

**Herr Ladinek (Roche):** Guten Morgen! Mein Name ist Gunter Ladinek. Ich bin bei HTA für das Erstliniendossier zuständig.

**Frau Dr. Stuwe (Roche):** Mein Name ist Evelyn Stuwe und ich bin Teamlead bei HTA. – Wir sprechen heute über die Therapie des DLBCL, des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms. Das DLBCL ist eine seltene, sehr aggressive Erkrankung des lymphatischen Systems, und es führt unbehandelt rasch zum Tode. Es ist aber auch eine der wenigen lymphatischen Erkrankungen, die kurativ behandelt werden können, weil sich in der Therapielandschaft in den letzten Jahren sehr viel getan hat und sehr viele Fortschritte erreicht wurden. Ein Teil dieser Therapielandschaft ist Polatuzumab. Polatuzumab ist in mehreren Therapielinien zugelassen. Es ist in den Leitlinien empfohlen und hat sich im Behandlungsalltag etabliert. Ich werde zuerst auf das Verfahren ab der zweiten Therapielinie und dann auf das zur ersten Linie eingehen.

Die erste Zulassung für Polatuzumab im Jahr 2020 erfolgte ab der zweiten Linie. Das heißt, die Patienten haben mindestens eine Vortherapie erhalten und ein Rezidiv erlitten. Diese Patienten haben eine schlechte Prognose. Die im Dossier dargelegten Studiendaten zeigen, dass Polatuzumab für diese Patienten klinisch relevante Vorteile bringen kann. Ab der dritten Linie verlängert es das Überleben der Patienten statistisch signifikant von vier Monaten auf elf Monate. Ich möchte zu diesem Verfahren gerne zwei Punkte ansprechen: Das sind zum einen die zweckmäßigen Vergleichstherapien und zum anderen die Populationsgrößen. Einhergehend mit den Veränderungen in der Therapielandschaft hat auch der G-BA die zweckmäßigen Vergleichstherapien in diesen Verfahren neu vorgegeben. Das bringt mich zum ersten Punkt:

Um den kontinuierlichen Wandel der DLBCL-Therapien abzubilden, sind aus unserer Sicht in der zweiten Therapielinie des Anwendungsgebiets, also Patienten nach einer Vortherapie, die nicht für eine Stammzelltherapie infrage kommen, die heute zum Standard gewordenen CAR-T-Zelltherapien Axi-Cel und Liso-Cel aufzunehmen. Ab der dritten Linie sind in der neuen Leitlinie nun auch die bispezifischen Antikörper Glofitamab und Epcoritamab genannt. Beide Substanzen haben kürzlich G-BA-Bewertungen durchlaufen und sind daher zu den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien hinzuzunehmen.

Durch den Wandel in den Therapieoptionen in den einzelnen Linien verändern sich auch die Zahlen der Berechnung von Patientenpopulationen in diesen einzelnen Linien. Das ist der zweite Punkt, konkret also die Aufteilung der Patientenpopulation in der dritten Therapielinie. Hier sehen wir im Vergleich unserer epidemiologischen Berechnungen mit den Zahlen der IQWiG-Bewertung wesentliche Unterschiede. Kurz umschrieben sehen wir, dass von den Patienten, die in unser Anwendungsgebiet fallen, ungefähr die Hälfte für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist und die andere Hälfte nicht. Wir haben in unserer Stellungnahme einen Abgleich der Berechnung mit dem IQWiG vorgenommen und ein angepasstes Modell eingereicht.

Zusammengenommen sehen wir, dass Polatuzumab in einem sich wandelnden Therapieumfeld eine relevante Therapieoption darstellt. Es ist in aktuellen Leitlinien genannt. Es kann für diese vulnerable Population in den späteren Therapielinien durch einen statistisch signifikanten OS-Vorteil eine relevante Verlängerung des Lebens bringen.

Kommen wir nun von den späteren Therapielinien in die Erstlinienbehandlung von Patienten und damit zu unserem zweiten Verfahren. Auch hier hat sich viel getan. Polatuzumab zeigte mit den Daten der POLARIX-Studie einen seit 20 Jahren nicht erreichten Therapiefortschritt. Die Zulassung erfolgte im Jahr 2022. Die Ergebnisse der POLARIX-Studie sind in unserem Dossier dargelegt, und sie bilden die Grundlage für dieses Verfahren. In der IQWiG-Bewertung wird angemerkt, das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der POLARIX-Studie sei als hoch einzustufen, da bestimmte Analysen nicht vorlagen und dadurch die Berichterstattung potenziell ergebnisgesteuert sei.

Bei diesen Analysen handelt es sich um die Endpunkte EFS-Rate zum Monat 24, Rate der kompletten Remission zum Monat 24 und B-Symptome. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers lagen die Analysen zu diesen Endpunkten nicht vor, und wir haben sie nun im Nachgang durchgeführt und im Rahmen der Stellungnahme eingereicht. Die Ergebnisse zeigen in einer Analyse einen Vorteil durch die Behandlung mit Polatuzumab. Die übrigen Analysen zeigen eine Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsarme. Es lag somit keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, und die Aussagesicherheit der vorliegenden Daten ist als hoch einzustufen.

Zurück zur Behandlung der Patienten in der ersten Therapielinie: Das sind Patienten, die gerade erst die Diagnose DLBCL erhalten haben. Die Behandlung erfolgt hier in kurativer Intention. Ziel ist die Heilung der Patienten. Ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der Erstlinientherapie verschlechtert die Prognose der Patienten deutlich, und die Erstlinienbehandlung zu verbessern, ist die beste Chance für Patienten, langfristig ohne weitere therapeutische Belastung krankheitsfrei zu leben. Hier sehen wir einen klinisch relevanten Vorteil durch die Behandlung mit Polatuzumab.

Das Risiko des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird für die Gesamtpopulation, für Männer und für Frauen, statistisch signifikant um ein Fünftel gesenkt. Das ist über den Endpunkt ereignisfreies Überleben abgebildet. Das Risiko des Auftretens von Rezidiven wird statistisch signifikant um ein Drittel gesenkt. Das Ausmaß für diesen Vorteil ist beträchtlich. Polatuzumab ist in der Erstlinie die beste kurative Therapie. Diese Vorteile werden bei einem in der Gesamtschau vergleichbaren Sicherheitsprofil erreicht. Es liegen keine bewertungsrelevanten Unterschiede vor.

Im IQWiG-Bericht wird auf Nachteile bei febriler Neutropenie und Diarrhoe eingegangen. Diese unerwünschten Ereignisse sind bekannt, klinisch gut beherrschbar und müssen im Gesamtkontext einer kurativen Therapie bewertet werden, in der Polatuzumab einen entscheidenden Fortschritt ermöglicht. Polatuzumab ist die beste kurative Therapie in der Erstlinienbehandlung des DLBCL. Polatuzumab verhindert Rezidive und Progresse. Polatuzumab ist in den Leitlinien verankert und im Behandlungsalltag etabliert. Die klinisch relevanten Vorteile gelten für alle Patienten. Somit sehen wir für Polatuzumab einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank. Wir freuen uns nun auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Stuwe, für diese Einführung. Meine ersten beiden Fragen gehen an die Kliniker. Zunächst zum D-1012, also zur zweiten und dritten Behandlungslinie. Frau Stuwe hat auf die CAR-T und die bispezifischen Antikörper hingewiesen. Sie führen in Ihrer Stellungnahme im Zusammenhang mit der zVT aus, dass zum Vergleich eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen und in den Leitlinien empfohlenen Arzneimittel sinnvoll sei. Mich interessiert, ob Sie uns darlegen könnten, wie sich aus Ihrer Sicht der Therapiestandard beim rezidivierten oder refraktären DLBCL in der zweiten sowie ab der dritten Therapielinie darstellt und welche Kriterien gegebenenfalls bei der Behandlungsentscheidung maßgeblich sind. Darüber haben wir an anderer Stelle und bei anderen Anhörungen gesprochen.

Dann zum ersten Dossier, also zu der Erstlinie, eine Frage, die man vielleicht sofort mitbeantworten kann: Wir haben hier die Situation, dass sich in der POLARIX-Studie die beobachtete Verlängerung des EFS im Interventionsarm nicht in der eigentlich erwarteten Form im Gesamtüberleben widerspiegelt. Sie erklären das damit, dass im Vergleichsarm möglicherweise weniger potenziell kurative Folgetherapien wie Stammzelltransplantation, CAR-T-Zelltherapien oder sonstige Dinge als im Interventionsarm eingesetzt worden sein könnten. Wie erklären Sie sich diesen Unterschied, und ergeben sich daraus aus Ihrer Sicht möglicherweise Schlussfolgerungen für den Einsatz von Polatuzumab in der vorliegenden frühen Therapiesituation?

Auf die febrilen Neutropenien gehen wir später im Verlauf der Anhörung ein. Ich habe als erstes Herrn Professor Lenz, als zweites Herrn Professor Chapuy und Herrn Professor Wörmann. Die Reihenfolge ist mir egal. Herr Wörmann, fangen Sie an.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, erst der Frühling, dann Herr Chapuy. Ich habe mich erst als dritter gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann machen wir Frühling, Herr Chapuy und Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Dann fange ich einmal an. Sie haben Fragen zur Erstlinie und zur Zweit- und Drittlinie gestellt. Um es sequenziell zu machen, glaube ich, ist es gut, ich fange mit der Erstlinie an. Dann kann man kurz durch die Linien durchgehen. In der Erstlinie ist das PFS, das progressionsfreie und ereignisfreie Überleben nach Pola-R-CHP, also nach der Polatuzumab-haltigen Therapie besser, aber nicht das Gesamtüberleben, das Overall Survival. Das ist zunächst ein überraschendes Ergebnis, weil sich in älteren Studien, wobei die deutlich älter sind, in der Regel ein EFS- und PFS-Benefit dann auch in einen Overall Survival-Benefit umgewandelt hat. Warum das in dieser POLARIX-Studie nicht der Fall ist, kann man nur spekulieren. Es gibt in der Primärpublikation, aber auch in nachfolgenden Kongressen Daten zur nachfolgenden Therapie. Das ist das, was wir alle glauben, dass die nachfolgende Therapie diesen Gesamt-Overall-Survival-Benefit, den man nicht gesehen hat, aufgehoben hat. Man sieht auch, dass autologe Transplantationen und CAR-T-Zelltherapien häufiger bei Patienten gegeben wurden, die nicht mit Polatuzumab vorbehandelt wurden. Wir erklären uns diesen fehlenden Overall-Survival-Benefit damit, dass die Leute im Rezidiv durch die Zweit- oder gegebenenfalls auch Drittlinientherapie geheilt wurden. Wir können in der Zweit- und Drittlinientherapie immer noch Patienten heilen.

Wir denken schon, dass es relevant ist, wann wir einen Patienten heilen; denn natürlich ist jedes Rezidiv für eine Patientin oder einen Patienten einerseits psychologisch eine große Belastung, aber auch eine Belastung durch die nachfolgenden Therapien.

In der Zweitlinie, um auf die ersten Fragen zu kommen, hat sich die Therapielandschaft aus meiner Sicht, und da können die Kollegen noch ergänzen, in den letzten Jahren signifikant geändert. Während wir vor drei bis vier Jahren immer noch in transplantable und nicht transplantable Patientinnen und Patienten differenziert haben, hat sich das durch den Einsatz der CAR-T-Zellen abgelöst, also von Axi-Cel und Liso-Cel. Wir differenzieren, und das ist auch in der Leitlinie abgebildet – da bin ich der Erstautor, und Herr Chapuy ist auch einer der zentralen Autoren –, in Frührezidiv, wenn wir die CAR-T-Zellen einsetzen, und Spätrezidiv.

Im Anschluss sehen wir, wenn jemand CAR-T-Zellen erhalten hat, vor allem bispezifische Antikörper, neue Substanzen, als die Substanzen, die wir dann immer noch, glaube ich, kurativ einsetzen wollen. Für die Patienten, die ein Spätrezidiv haben, differenzieren wir immer noch in transplantabel und nicht transplantabel und sehen dann die CAR-T-Zellen in der dritten Linie, wenn das notwendig ist. So würde ich den geänderten Therapie-Algorithmus knapp darstellen, weil ich nicht die ganze Zeit reden will, aber die Kollegen können noch ergänzen.

**Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO):** Ich übernehme einmal. Es ist schon relativ umfangreich alles von Professor Lenz gesagt. Vielleicht noch zur Erstlinie: Ich glaube, der entscheidende Punkt ist, wie man aus der Patientensicht sieht: Wenn man ihn in der Erstlinie heilen kann, muss man ihn in der Zweitlinie nicht behandeln. Das ist, glaube ich, der zentrale Vorteil, dass in fast allen onkologischen Wirkprinzipien das PFS ein relevanter Endpunkt ist, weil er meistens mit einem Overall Survival korreliert. Warum das hier nicht ist, hat Herr Professor Lenz gerade ausgiebig ausgeführt. Nichtsdestotrotz entspricht es der gegenwärtigen Praxis in Deutschland, dass das sehr umfänglich benutzt wird.

Wenn wir über den Wandel der Therapie-Algorithmen in den Linien sprechen, ist die wesentliche Neuerung die Einführung der CAR-T-Zellen als gesetzte Therapie in der Zweitlinie.

Dort ist gezeigt worden, dass es wichtig ist, die in der Zweitlinie zu geben und einen Overall-Survival-Vorteil gegenüber der Gabe in der Drittlinie zu haben. Das heißt, neue, wichtige Substanzen früher zu geben, ist ein zentrales Wirkprinzip aller onkologischen Therapien, die wir machen. Für CAR-T-Zellen ist es gezeigt worden, in zweiter Linie sollte es gegeben werden. Weil sich in den letzten drei, vier, fünf Jahren relativ viel geändert hat, ist in der initialen Zulassung von Pola-BR gegenüber der jetzigen erneuten Analyse die wesentliche Veränderung die Vergleichstherapie. Heutzutage ist es so, dass der zweite wesentliche Neuerungsaspekt in der Therapielinie die bispezifischen Antikörper sind, Herr Lenz hat sie erwähnt, die in der Drittlinie, also nach durchgeführter CAR-T-Zelltherapie, eigentlich der gesetzte Standard bei allen ... (akustisch unverständlich) Hämatologen ist. Das heißt, wenn jemand von einer CAR-T-Zelltherapie in der zweiten Linie nicht ausreichend profitiert und ein Rezidiv erlitten hat, bekommt er die bispezifischen Antikörper. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt für die Vergleichstherapien. Ich glaube, alles andere hat Herr Lenz gesagt. Insofern möchte ich das gerne bestätigen. Aber das waren, glaube ich, die zentralen Punkte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Chapuy. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe nur noch den allgemeineren Punkt. Ich habe gerade nachgeschaut. Wir haben 2013 zum ersten Mal mit Ihnen über ereignisfreies Überleben diskutiert. Es ging uns damals schon darum, dass wir bei Erkrankungen mit sehr hohem kurativem Potenzial und einer heterogenen sekundären und tertiären Therapie das saubere Ergebnis im ereignisfreien Überleben sehen, weil da neben der Heilung, also Rezidivrate, auch die frühen Ereignisse und andere Ereignisse hineingehen, aber nicht die potenziellen Confounder durch eine heterogene Nächst-Linien-Therapie. Das trifft genau auf das DLBCL zu. Wir haben heute bis zu zehn Therapien in der Zweit- und Drittlinientherapie, die wir geben können. Das Risiko ist viel höher, dass das Gesamtüberleben durch einen Confounder mit einem positiven Ergebnis verwischt oder vielleicht auch verzerrt wird, sodass wir dem Ergebnis weniger trauen würden als beim ereignisfreien Überleben. Wenn wir wirklich schauen wollen, was die beste Option für den Patienten ist, dann ist ereignisfreies Überleben, glaube ich, methodisch der sauberere Endpunkt. Dafür würden wir uns sehr einsetzen. Wir haben das in Studien genauso gemacht, in allen Ethikkommissionen durchbekommen, dass das der Endpunkt für diese großen Studien ist. Bei diesem hohen kurativen Potenzial trifft es genau auf das DLBCL zu. Analog, Sie wissen es selbst, Sie haben es beim Mammakarzinom, bei akuten Leukämien als Endpunkt akzeptiert. Da fällt das DLBCL nicht heraus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. Dann schaue ich in die Runde. Fragen bitte. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Vertreter der Fachgesellschaften haben darauf hingewiesen, dass dieser nicht signifikante Vorteil im Gesamtüberleben bei der Erstlinie aufgrund von möglicherweise modernen Folgetherapien im Kontrollarm beruhen könnte. Ich konnte das in der IQWiG-Nutzenbewertung so nicht verifizieren. Könnten Sie bitte noch einmal zu Folgetherapien, möglichen Unterschieden Angaben machen, insbesondere was die CAR-T-Zellbehandlung und Stammzelltransplantationen angeht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Frau Riplinger, bitte.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Ich würde das übernehmen. Die Folgetherapien sind im Anhang 4 G dargestellt. Wir sehen insgesamt eine deutlich geringere Anzahl an Folgetherapien, die gegeben werden müssen, wenn man den Patienten mit Pola-R-CHP in der Erstlinie behandelt. Man hat 25 Prozent weniger Patienten, die überhaupt eine Folgetherapie benötigen. Wir haben gerade gehört, dass das ein sehr belastender Effekt ist. Diese Reduktion verteilt sich auf alle Arten der Folgetherapien, also die systemischen Chemoimmuntherapien,

aber auch Therapien wie die Stammzelltransplantation und die CAR-T-Zelltherapien. Die CAR-T-Zelltherapien und die Stammzelltransplantation können für die Patienten sogar um circa 50 Prozent, wenn auch auf allgemein niedrigem Niveau, aber doch um 50 Prozent reduziert werden, wenn sie in der Erstlinie mit der besten kurativen Therapie, dem Pola-R-CHP, behandelt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Riplinger.– Herr Jantschak, Nachfrage?

**Herr Dr. Jantschak:** Sie sagen jetzt 50 Prozent reduziert, das sind dann netto 2,2 versus 3,6 Prozent bei den CAR-T-Zellen bzw. bei den Stammzelltransplantationen 4 versus 6,8 Prozent. Das sind diese Zahlen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Riplinger.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Die Anzahl ist auf prinzipiell niedrigem Niveau, aber ja, das sind die Zahlen. Es wird so reduziert.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. dann Frau Wernecke, GKV SV, bitte.

**Frau Wernecke:** Vielen Dank. Ich würde gerne noch einmal zum EFS zurückkommen und habe eine Frage an die Kliniker. Das IQWiG hat hier eine Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts festgestellt, und daher wäre meine Frage: Sehen Sie geschlechtsspezifische Unterschiede in der Behandlung des DLBCL, oder sehen Sie eine biologische, medizinische Rationale, dass hier nur die Männer profitieren sollten oder generell für diese Effektmodifikation?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe Herrn Professor Chapuy.

**Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO):** Ich würde es gerne prinzipiell methodisch adressieren. Wir haben das auch angeschaut. Wenn man multiple Hypothesen testet, muss man auch für diese multiplen Hypothesen korrigieren. Ich hatte nicht das Gefühl, dass das systematisch gemacht wurde und das aus meiner Sicht und aus der Sicht von uns nicht statistisch rein bearbeitet wurde. Verstehen Sie, wenn Sie sich einzelne Faktoren herausuchen, können Sie bei sehr vielen und großen Datensätzen viele Punkte finden, die assoziiert sind. Eine Assoziation konnte ich auch feststellen. Ich glaube, die Mehrheit der Punkte, die Sie herausgearbeitet haben, würden keine saubere statistischen multiple causes correction überstehen, egal, was Sie nehmen, Bonferroni oder Benjamini-Hochberg wären die zwei üblichen.

Unabhängig davon kann man die Frage stellen, ob es einen biologischen Grund gibt, warum Männer und Frauen unterschiedlich ansprechen. Es gibt unterschiedliche Inzidenzen. Das DLBCL ist leicht frequenter bei Männern als bei Frauen. Für andere Antikörper hat man gefunden, dass es eine andere Plasma-Eiweiß-Bindung gibt. Meines Wissens gibt es dafür bei Polatumab keine Daten. Das ist, glaube ich, eine spannende Sache. Jetzt müssen wir erst mal sehen, ob das ein Multiple-Hypothesis-Testing überstehen würde. Dann kann man sich das im Weiteren näher anschauen. Das wären meine Punkte. Ich hätte erhebliche methodische Kritiken an der Analyse, die Sie gerade zitieren. Ich glaube, biologische Insights sind immer spannend nachzuvollziehen.

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

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Als Ergänzung zu dem, was Herr Professor Chapuy gesagt hat, ob Männer oder Frauen eine bessere oder eine schlechtere Prognose bei DLBCL haben: Dazu gibt es große Untersuchungen. Der Trend ist so, dass die Männer in der Regel schlechter laufen als die Frauen. Dafür gibt es unterschiedliche Gründe. Wenn man fragen würde, würden wir aus einer nicht geplanten Subgruppenanalyse, wie Sie es beschreiben – über die methodischen

Dinge hat Herr Chapuy gesprochen, da gebe ich ihm vollkommen recht –, darauf resultieren zu sagen, wir behandeln Männer oder Frauen, um das allgemein zu beantworten, anders, dann wäre die ganz klare Antwort nein. Das hätte keine klinische Konsequenz für uns. Letztendlich betrachten wir bei so einer großen Studie die Gesamtergebnisse. Wir sehen dort einen, wie wir es dargestellt haben, klinisch relevanten Vorteil für Patienten, die Pola-R-CHP haben, in einem gewissen Risikobereich, nämlich den IPI II-V, und entsprechend würden wir sowohl Männer als auch Frauen so behandeln. Die einzige Art, wie man das wirklich zeigen, und uns, glaube ich, als Kliniker überzeugen könnte, wäre eine randomisierte Prüfung, bei der man Männer und Frauen getrennt testen würde. Wenn man dann sieht, in einem Geschlecht gibt es keinen Vorteil oder einen nicht signifikanten Vorteil, dann hätte das die Konsequenz. Aber basierend auf diesen Ergebnissen würden wir die Behandlung nicht umstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lenz. – Herr Professor Wörmann, dann eine Nachfrage speziell dazu von Frau Müller. Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben dieselbe Diskussion bei Rituximab geführt, als Rituximab am Anfang in die Therapie eingeführt wurde. Auch dort wurden Hinweise auf Geschlechtsunterschiede diskutiert, und es hat sich nicht als therapiesteuernd herausgestellt. Das ist die Diskussion der letzten Monate, wo wir das bei Immuncheckpoint-Inhibitoren intensiv diskutieren und es eine große FDA-Analyse gab. Auch die aktuelle Zusammenfassung ist, dass das nicht therapiesteuernd ist, und dass wir im Moment keine Hinweise haben, dass wir eine geschlechtlich definierte Gruppe anders behandeln sollten als die andere. Das ist wichtig zu beobachten. Ehrlicherweise muss ich leider auch hier Herrn Chapuy recht geben. Ich finde das hier zu dünn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller hat zu der Effektmodifikation eine spezielle Nachfrage, dann wieder Frau Wernecke.

**Frau Dr. Müller:** Herzlichen Dank, Professor Hecken. Ich habe eine kurze Nachfrage, weil von Ihnen, Herr Chapuy, andiskutiert wurde, ob das möglicherweise mit der Plasma-Eiweiß-Bindung zusammenhängen, also pharmakokinetische Gründe haben könnte. Bei Polatuzumab sei aber nichts bekannt. Nur eine kurze Nachfrage an den pU, weil die die pharmakokinetischen Studien haben: Ist da irgendetwas aufgefallen? Ist das aus Ihrer Sicht irgendwie plausibel, oder wurde es nicht untersucht? Hatten Sie ohnehin nur Männer in der Studie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Frau Riplinger.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Die normale Pharmakokinetik wurde natürlich durchgeführt. Uns liegen keine Erkenntnisse vor, dass es einen Effekt des Geschlechtes hat. Wir sehen den signifikanten Vorteil für das EFS auf die gesamte Patientenpopulation, sprich Männer und Frauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Frau Müller, also keine weiterführenden.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe nicht erfahren, ob die Plasma-Eiweiß-Bindung in der Pharmakokinetik eine Rolle spielt. Das war eigentlich eher die Frage, als wie Sie das insgesamt bewerten, aber vielleicht haben Sie dazu auch – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es noch etwas, Frau Riplinger? – Nein. Okay, nichts mehr. Dann Frau Wernecke, war Ihre Frage beantwortet, Nachfrage?

**Frau Wernecke:** Nein. Die ist eindeutig beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann habe ich jetzt Herrn Kranz vom IQWiG und dann Herrn Jantschak von der KBV.

**Herr Dr. Kranz:** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich glaube, zum multiplen Testen können wir sicherlich lange methodisch diskutieren. Darauf möchte ich nicht weiter eingehen. Wir schauen uns die Daten erst einmal so an, wie sie zum Signifikanzniveau 0,05 sind, und da hat

sich diese Effektmodifikation gezeigt. Ich habe zunächst eine Frage an den pU zu Polatuzumab in der Erstlinie: Es ist so, dass Sie im SAP Auswertungen explizit für HTA geplant haben. Sie haben auch geplant, dazu explizit separate Berichte zu erstellen. Diese Auswertungen lagen im Dossier nicht vor. Daraufhin hat der G-BA diese Berichte noch einmal explizit bei Ihnen angefragt, auch das ohne Erfolg. In der Stellungnahme haben Sie die präspezifizierten Auswertungen für HTA zwar nachgereicht, aber sie nicht gemäß den Vorgaben der Dossievorlage aufbereitet. Es fehlen zum Beispiel die Subgruppenanalysen, was nicht sachgerecht ist. Darüber hinaus haben Sie auch im Studienprotokoll Auswertungen zu UE von speziellem Interesse und ausgewählte UE präspezifiziert. Im Studienbericht hingegen findet man nur Auswertungen zu Adverse Events of Particular Interest.

Ich möchte an dieser Stelle betonen, dass dieses Vorgehen keine gute wissenschaftliche Praxis darstellt. Daher zunächst meine Frage: Mit welcher Rationale sind Sie von der ursprünglichen Planung der Endpunktauswertungen abgewichen? Dazu haben wir nichts in den Studienunterlagen gefunden.

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

**Herr Ladinek (Roche):** Sie sprechen mehrere Themen an. Zunächst ist der wichtige Punkt festzuhalten. Dem IQWiG lagen alle Dokumente ohne Unkenntlichmachung vor. Wir haben uns, wenn man das Dossier schreibt, mit der Frage beschäftigt, welche Endpunkte wir darstellen. Die Endpunkte, die Sie ansprechen, sind die komplette Remission zum Monat 24, das ereignisfreie Überleben, in das alle Folgetherapien eingehen, und die B-Symptomatik. Es ist so, dass bisher keine dieser Operationalisierungen bei Nutzenbewertungen berücksichtigt worden ist. Deshalb haben wir uns entschieden, als wir das Dossier aufgesetzt haben, diese Endpunkte nicht darzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Ladinek. – Herr Kranz?

**Herr Dr. Kranz:** Das war nicht meine Frage. Meine Frage war: Warum sind Sie von den ursprünglichen Auswertungen abgewichen, die Sie im SAP präspezifiziert haben? Dort steht explizit, Sie wollen diese Auswertung machen. Sie wollen dazu Berichte erstellen. Die haben Sie nicht erstellt, und die liegen uns nicht vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Stuwe.

**Frau Dr. Stuwe (Roche):** Das übernehme ich gerne. Vielen Dank. In dem Fall, den wir hier haben, ist es tatsächlich so, dass in dem SAP angemerkt war, dass diese drei Endpunkte separat berichtet werden sollen. Diese Berichte wurden nicht angefertigt. Wir verstehen diese Kritik, weil das zur Folge hat, dass die Analysen nicht im CSR vorhanden waren. Wir haben auf Nachfrage des IQWiG diese Analysen durchführen lassen, also das rechnen lassen, und die Ergebnisse mit der Stellungnahme eingereicht. Somit liegen dem IQWiG die vollumfänglichen Daten vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Kranz.

**Herr Dr. Kranz:** Gut, ich nehme das so mit. – Dann habe ich eine weitere Nachfrage dazu. Warum haben Sie in den öffentlich verfügbaren SAP-Versionen explizit den Abschnitt für HTA-Bewertungen geschwärzt? Dadurch ist es für die Öffentlichkeit nicht mehr einsehbar, dass Sie diese Auswertung explizit für HTA-Bewertungen geplant haben, und der Leser dieser öffentlichen Protokolle würde sich natürlich fragen, warum finde ich diese Auswertung nicht in den HTA-Bewertungen? Durch die Schwärzung kann er nicht mehr nachvollziehen, dass Sie das eigentlich explizit geplant haben. Also, was ist die Rationale für diese Schwärzung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Stuwe.

**Frau Dr. Stuwe (Roche):** Vielleicht kann ich noch Hintergrund dazu geben. Es handelt sich um Dokumente, die durch die Veröffentlichung im New England Journal of Medicine in den öffentlichen Raum kamen. Deshalb ist es ein ganz normales Vorgehen, dass wir hier

Dokumente teilweise unkenntlich machen. Da geht es um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse oder andere sensible Daten, auch personenbezogene Daten. Hier wurden nun in einer Teilüberschrift die drei Worte vor HTA-Assessment geschwärzt. Aus unserer Sicht wäre das nicht notwendig gewesen. Von daher kann ich das leider auch nicht erklären. In der Konsequenz ist es aber dennoch so, dass Ihnen als IQWiG die vollständig ungeschwärzten oder unveränderten Unterlagen vorlagen. Das heißt, Sie haben Einsicht gehabt, worum es sich hier handelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Kranz.

**Herr Dr. Kranz:** Ich nehme das so mit. – Ich hätte noch eine Frage zur Kuration. Wir haben gehört, das Behandlungsziel im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Heilung. Wir haben uns das angeschaut. Die EFS-Rate ist zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Ereigniszeitanalyse ist knapp statistisch signifikant. Jetzt zeigen die von Ihnen nachgereichten Analysen zur Rate der kompletten Remission zum Monat 24, dass die Behandlung mit Polatumab-Vedotin nicht dazu führt, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Kuration statistisch signifikant erhöht wird. Planen Sie, dass diese Daten auch veröffentlicht werden? Das ist eine relevante Information sowohl für die Ärzte als auch für die Patienten, dass die Chance auf eine Kuration zum Monat 24 mit Polatumab nicht statistisch signifikant höher ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Wer möchte dazu vom pU etwas sagen? – Frau Riplinger.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Sie sprechen den Endpunkt CR zum Zeitpunkt 24 Monate an. Aus unserer Sicht ist das ganz klar nur eine Momentaufnahme. Es sagt also nur aus, wie zum Zeitpunkt 24 Monate für jeden Patienten die Remissionsrate ist. Ist dieser Patient in Komplettremission? Ja oder nein? Es sagt nicht unbedingt etwas dazu aus, ob diese Remission anhaltend von der Erstlinientherapie ist. Wenn man auf diesen Endpunkt schauen möchte, wenn man sich die Frage beantworten möchte, was die Erstlinientherapie bringt, in dem Fall eine Therapie mit Pola-R-CHP im Vergleich zu R-CHOP, und wie lange diese Patienten dann tatsächlich ab Therapie in einer Komplettremission sind, dann kann man auf den Endpunkt Verhindern von Rezidiven, also operationalisiert DFS, schauen. Hier sehen wir einen signifikanten Vorteil für Pola-R-CHP. Dieser Endpunkt ist aus unserer Sicht für den Patienten sehr viel relevanter und aussagekräftiger als diese einzelne Momentaufnahme, nur Komplettremission zum Monat 24.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Riplinger. – Herr Kranz, das nehmen Sie zur Kenntnis, oder kommentieren Sie das?

**Herr Dr. Kranz:** Das nehme ich zur Kenntnis. Nur eine Anmerkung zum DFS: Das Problem beim DFS ist, dass das keine Auswertung der ITT-Population darstellt, sondern dort nur die Patientinnen und Patienten eingehen, die eine Komplettremission erreichen. Alle anderen fallen heraus. Das heißt, das gibt uns kein vollständiges Bild der Kuration der Patientinnen und Patienten.

Ich hätte noch eine weitere Nachfrage, Herr Professor Hecken, wenn ich darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Dr. Kranz:** Es geht um die MMRM-Auswertungen. Wir haben in der Dossierbewertung detailliert beschrieben, warum die vorgelegten MMRM-Auswertungen zu den PROs ohne weitere Informationen nicht geeignet sind. Für die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten haben Sie zwar Informationen nachgereicht, aber es bleibt uns immer noch unklar, ob die Auswertungen hinsichtlich der Rückläufer eigentlich geeignet sind. Insbesondere bleibt nach den Angaben in der Stellungnahme offen, ob in die Effektschätzung zu Monat 24 auch Werte von Patienten von früheren Visiten eingehen, auch wenn diese zu Monat 24 keine Erhebung mehr hatten. Es bleibt weiterhin unklar, ob die

mittlere Änderung über den Studienverlauf bis Monat 24 oder die Änderung zu Monat 24 vorgelegt wurde. Können Sie das gegebenenfalls noch aufklären?

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

**Herr Martin (Roche):** Zu Ihrer Frage zu den MMRM: Die MMRM, die wir geliefert haben, entsprechen den MMRM, die wir bereits im Orphan-Dossier geliefert hatten. Es sind auch die, die im CSR dargestellt wurden, und die haben wir hier auch wieder dargestellt. In der Bewertung vom G-BA im Orphan-Verfahren war angemerkt worden, dass die Stratifikationsvariablen nicht mit drin waren. Das haben wir berücksichtigt, und das ist jetzt im Volldossier dabei.

Zu Ihrer Frage zu diesen Patienten: Bei MMRM ist es so, dass die Patienten, die einen Baseline-Wert und einen Wert zu der jeweiligen Visite haben, den größten Einfluss auf den entsprechenden Schätzer haben. Das ist diese Zahl, die Sie in den Outputs finden. Selbstverständlich kommen alle Beobachtungen von den Patienten, die sowohl einen Baseline-Wert und irgendeinen Post-Baseline-Wert haben, in die Auswertung hinein. Das heißt, Sie haben die vollständige PRO- evaluable Population in den Auswertungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Martin. – Herr Kranz, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Herr Dr. Kranz:** Das ist ausreichend klargeworden. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich jetzt Herrn Jantschak, KBV, danach Frau Holtkamp, Patientenvertretung. Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG hat kritisiert, dass die Nachsorgeuntersuchung mit Bildgebung letztendlich aufgrund der großen Häufigkeit nicht dem deutschen Therapiestandard entsprechen würde und dass keine Angaben dazu vorlagen, ob die Ergebnisse aus der Bildgebung anderweitig noch einmal bestätigt wurden. Wir hatten im Rahmen der Erstbewertung diskutiert, dass hier möglicherweise eine Falsch-Positiv-Rate verzerrenden Effekt haben könnte. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer macht das für den pU? – Frau Riplinger, bitte.

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** In der Studie war es so, dass das Ansprechen, wie Herr Jantschak gerade sagte, zu den unterschiedlichen Zeitpunkten über PET-CT dokumentiert wurde. In einer klinischen Studie ist es immer das Ziel, möglichst viele Daten zu erheben, um damit einen reichen Datenschatz zu haben, um mögliche unterschiedliche Dinge dort ableiten zu können. Es ist auch üblich, das zu machen, um eine Sicherheit in der Versorgung klarzustellen. Die deutschen Leitlinien sehen das so nicht vor. Wir haben hier allerdings das EFS und die anderen Ergebnisse durch den Prüfarzt berichtet mit drin. Sie sprechen diese Reevaluierungen an. Nachdem eine Eingabe in den Studiendatenbanken gemacht wurde, gab es hier keine Reevaluierung der vom Prüfarzt gemachten Angaben in den Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Jantschak, beantwortet das Ihre Frage? Ich glaube es nicht.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe mitgenommen, dass keine Reevaluierung stattfand. Das Problem besteht weiter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Riplinger, können Sie das noch mal bestätigen?

**Frau Dr. Riplinger (Roche):** Ja, ich kann das bestätigen. Die Daten, die einmal eingegeben wurden, werden nicht mehr verändert. Es oblag den Prüfarzten, diese Angaben zu machen, und mit diesen Daten wurden die Analysen durchgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Jantschak, okay?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann hat Frau Wernecke noch eine Frage zur Nachsorge, danach Frau Holtkamp.

**Frau Wernecke:** Der eine Punkt war genau, dass wir diese Daten nicht haben. Zum anderen war es noch die Frage, ob das dem Versorgungsalltag in Deutschland entspricht. Daher meine Bitte um Einschätzung der Kliniker, wie da der aktuelle Stand in der Nachsorge ist. Wie häufig werden die Kontrolluntersuchungen durchgeführt? Welchen Stellenwert hat da so eine Bildgebung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe als erstes Herrn Professor Lenz, der sich gemeldet hat.

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Es ist generell so – das gilt nicht nur für die POLARIX-Studie, sondern für alle Studien, an denen wir teilnehmen –, dass eine Nachsorge und die Kontrolluntersuchungen im Rahmen von klinischen Studien intensiviert laufen. Klinischer Alltag, wenn wir jetzt über den Standardpatienten reden, ist, dass man vier bis sechs Wochen nach Beendigung der Therapien ein PET-CT macht und dann den Patienten alle drei Monate nachsorgt. Eine dezidierte Festlegung der Leitlinie, wie oft eine Bildgebung zu machen ist, gibt es nicht. Es wird abgeraten, regelhaft CT-Untersuchungen oder PET-CT-Untersuchungen durchzuführen, außer es liegt ein klinischer Verdacht vor. Nach zwei Jahren geht man auf einen halbjährlichen Rhythmus, nach fünf Jahren auf den jährlichen Rhythmus. Eine genaue Festlegung, ob Ultraschall zum Beispiel gemacht werden soll, gibt es nicht. Aber es gilt generell, dass die Nachsorge im Rahmen des Standardpatienten weniger intensiv mittels Bildgebung betrieben wird als im Rahmen von klinischen Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wernecke, okay?

**Frau Wernecke:** Vielen Dank, das reicht so.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, dann Frau Holtkamp, PatV.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe zwei Fragen zu dem Dossier im Rezidiv und eine Frage zur Erstlinie. Bei der Rezidiv-Situation interessiert mich, welchen Stellenwert die Chemo-Immuntherapie noch hat. Ich sehe sie noch im Therapie-Algorithmus bei den Nicht-Hochdosis-Fähigen und den Nicht-CAR-T-Fähigen. Mich interessiert von den Klinikern, welchen Stellenwert das hat und welche Schemata genau zum Einsatz kommen.

Die zweite Frage ist: Sie hatten das als Alternative oder als Überbrückungstherapie zur CAR-T-Zelltherapie bezeichnet. Da habe ich noch im Hinterkopf, dass Bendamustin eventuell ein Problem für die T-Zell-Fitness ist. Können Sie dazu bitte auch ausführen?

Die Frage zur Erstlinie ist der Stellenwert. Welche Rolle spielt dieses neue Schema R-CHP gerade im Vergleich zu R-CHOEP und R-CHOP bei den Patienten mit Ipi 2 bis 5?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holtkamp. – Herr Professor Chapuy.

**Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO):** Ja, rollen wir das Feld von hinten auf. Herr Professor Lenz hat das auf dem Lugano-Meeting gezeigt. Erstlinie: Pola-R-CHP versus dem eigentlich nur in Deutschland etablierten R-CHOEP. Es ist eigentlich so, dass beide vergleichbar sind, die Hochrisiko-IPI-Patienten, aber das Pola-R-CHP wesentlich besser verträglich ist. Herr Lenz kann gleich noch etwas dazu sagen, aber im Wesentlichen ist es so, dass das R-CHOEP seitdem eigentlich flächendeckend nicht mehr eingesetzt wird und durch das Pola-R-CHP bei Hochrisikopatienten, also risikoadaptiert, IPI 2 und höher, je höher, desto deutlicher der Effekt, eingesetzt wird.

Die zweite Frage, die Sie hatten, war zum Effekt von Bendamustin für T-Zell-Fitness und wo genau das Pola-BR in den Therapielinien eingesetzt wird. Wie Herr Lenz vorhin ausgeführt hat, spielt die Hochdosisfähigkeit, einer der zentralen Faktoren in der Leitlinie, keine große Rolle mehr, sondern es ist durch den Begriff der CAR-T-Zell-Fähigkeit ersetzt worden. Das heißt, im

Rezidiv ist es so, dass geschaut wird, ob ein Patient prinzipiell CAR-T-Zell-fähig ist, weil wir denken, es ist die effizienteste Zweitlinientherapie. Wie Sie gesagt haben, braucht man bei den allermeisten Patienten dafür eine Brückentherapie, weil es sich um eine aggressive Erkrankung handelt. Die findet häufig statt. Diese Brückentherapie mit Polatumumab und Rituximab, meist mit einem deutlich reduzierten Bendamustin oder Auslassen von Bendamustin, bevor die T-Zellen abgesammelt werden, weil genauso, wie Sie es gesagt haben, das Bendamustin die T-Zell-Fitness stört. Sobald die T-Zellen abgesammelt wurden, kann man das Bendamustin dann dazunehmen. Das ist ein sehr effizientes Bridging-Therapiekonzept und auch für die Patienten, die es nicht vorher bekommen haben, nach CAR-T-Zellen, wobei es die seltensten Patienten sind, die man so sehen kann. Das wären meine Antworten auf die drei Fragen.

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

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Als Ergänzung: Zum R-CHOEP hat Herr Chapuy alles perfekt zusammengefasst. Das spielt, glaube ich, in Deutschland nur noch wenig eine Rolle. Das ist wirklich in dem jungen Hochrisikokollektiv durch Pola-R-CHP durch diese Analyse abgelöst. Noch zur Frage, welchen Stellenwert die Immunchemotherapie hat: Ich denke, sie hat zunehmend einen kleineren Stellenwert, aber es gibt schon noch Substanzen, die wir einsetzen. Wir setzen gerade die platinhaltigen Chemotherapien immer noch ein, vor Bridging, vor CAR-T-Zellen, zum Beispiel bei jungen Patienten, DHAP, ICE oder GDP, jeweils in Kombination mit Rituximab und bei den nicht fitten Patienten zu einem gewissen Grad auch noch das R-GemOx, auch wenn man natürlich deutlich innovativere Ansätze hat. Ich denke, trotzdem wird die Chemoimmuntherapie noch bleiben. Es gibt sicherlich auch innovative Konzepte, wie man in Zukunft diese Chemoimmuntherapie mit neuen Substanzen kombinieren wird.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur eine kurze Ergänzung: Frau Holtkamp hat darauf angespielt, dass unsere Empfehlung in der Stellungnahme hieß, dass wir uns auf die Stadien 2 bis 5 fokussieren. Stadium 1 ist raus, müssen wir kritisch sagen. Stadium 1 würden wir weniger aggressiv behandeln. Aber wenn ich es richtig gezählt habe, war in der Studie ein einziger Patient in diesem Stadium, sodass das, glaube ich, insgesamt der Studienlandschaft entspricht. Der letzte Punkt ist: Es gibt bei uns durchaus eine Diskussion, dass Polatumumab dann in die Zweit- und Drittlinie gehört, wenn die Patienten in der Erstlinie damit behandelt wurden. Das war bei der ersten Bewertung hier nicht absehbar, aber das ist, glaube ich, im Moment eine offene Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Dr. Holtkamp:** Teilweise, vielen Dank. Was mir noch nicht ganz klar ist, ist die Abgrenzung zu R-CHOP. R-CHOEP ist klar, das ist anscheinend nicht mehr im Einsatz oder fast nicht mehr. Wie sieht es mit R-CHOP aus? Wie sieht es mit diesem Schema aus, das konkret in der Studie gemacht wurde, das BR? Was hat das für einen Stellenwert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Lenz.

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Natürlich können wir als drei Kliniker nur einen begrenzten Einblick in die Therapielandschaft geben. Wie gesagt, sind wir an der Leitlinie beteiligt, sprechen aber natürlich mit unseren Kolleginnen und Kollegen. Mein Eindruck ist, dass das Pola-R-CHP das R-CHOP in weiten Teilen im IPI-Segment 2 bis 5 abgelöst hat oder dabei ist, es abzulösen. Das ist das präferierte Regime, das jetzt in Deutschland eingesetzt wird. Wir sehen diese Effekte. Wir reden heute über Deutschland, aber es sich lohnt auch ein Blick in andere Länder. Wir sehen diesen Effekt in den Ländern, in denen Pola-R-CHP auch zugelassen und reimbursed ist,

zum Beispiel in Großbritannien. Dort ist in diesem Segment genau wie in Deutschland eigentlich das präferierte Schema Pola-R-CHP, und das R-CHOP wird eigentlich, das hat Herr Wörmann gesagt, nur noch in den Niedrigrisikobereichen IPI 0 und 1 eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lenz. – Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Und das BR – Bendamustin/Rituximab?

**Herr Prof. Dr. Lenz (GLA):** Das spielt nur bei den Patienten als Erstlinientherapie eine Rolle, die für eine R-CHOP- oder R-CHOP-ähnliche Behandlung nicht fit genug sind. Wir haben eigentlich davon immer abgeraten, weil das Benda-R beim diffusen großteiligen Lymphom nur eine sehr geringe Wirksamkeit hat und insofern deutlich anders ist, als von eher langsam wachsenden indolenten Lymphomen zu betrachten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lenz. – Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank, dann ist es klar. – Noch eine Rückfrage zu der Anmerkung von Herrn Wörmann: Ich habe Sie richtig verstanden, dass sich das auf die Retherapie bezog und dass Sie meinen, dass noch unklar ist, ob man es machen kann oder nicht, richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Diskussion ist sicher heterogen. Der übergeordnete Punkt ist, die Studie zu BR wurde durchgeführt, als es nicht in der Erstlinie durchgeführt wurde. Das heißt, es ist ein anderes Kollektiv. Wir haben jetzt Patienten, die damit dominant in der Erstlinie therapiert wurden. Die Daten, die Herr Lenz zitiert hat, ist eine Hazard Ratio von 20 Prozent Verbesserung, also 0,2. Das ist ein relevanter Vorteil, und das ist der Grund, warum die Kolleginnen und Kollegen davon überzeugt sind, das zu tun, weil in dieser Entität seit der Einführung von Rituximab so ein Sprung nicht mehr erlebt wurde.

Offen ist, wenn einer nach so einem Regime relativ kurzfristig rezidiert, ob dann Polatumumab wieder eingesetzt werden kann. Dazu fehlen uns die Daten, weil die andere Studie anders aufgelegt wurde. Insofern es ist offen, und jetzt können wir einen Analogieschluss zu allen anderen Medikamenten machen. Da werden wir uns zurückhalten, das im Rezidiv wieder einzusetzen, wenn es in der Erstlinientherapie Resistenzhinweise gibt. Aber es ist wirklich offen, ob man es nach drei, vier Jahren in einer bestimmten Situation nicht doch noch einsetzen darf. Das kann ich nicht sagen.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe keine mehr. Herr Professor Wörmann, Sie haben noch mal die Hand gehoben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Entschuldigung. Es gab am Anfang die Frage nach der Neutropenie. Die stand noch im Raum.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Genau. Wie schätzen Sie diese febrilen Neutropenien ein? Die waren adressiert worden.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja. Das ist eine Situation, die wir hier schon öfter diskutiert haben. Wie können wir Überleben, gegenüber einer bestimmten Nebenwirkung aufrechnen, und nach welcher Methodik tun wir das? Bei uns würden wir üblicherweise so vorgehen, dass wir dann den Wert, den wir durch die Überlebenszeit und den Event-free-Survival-Überlebensgewinn haben, gegen eine kritische Nebenwirkung aufrechnen. Kritische Nebenwirkungen wären entweder das Risiko der Sterblichkeit – sie sterben daran, das ist dann aber ein Event – oder eine Langzeitnebenwirkung wie bei einer schweren Polyneuropathie, wodurch die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt würde. Das würde auf die Neutropenie nicht zutreffen. Neutropenie ist das, was am meisten in diesen Kliniken überwacht wird. Jeder Patient ist darauf geeicht, beim Auftreten von Fieber über 38 sofort eine Klinik aufzusuchen,

auch notfallmäßig. Deshalb nehmen wir das hochernst, und alle Strategien sind darauf gerichtet, würden das aber nicht als Grund sehen, das Regime nicht zu empfehlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Dann schaue ich noch einmal in die Runde. Es gibt keine Wortmeldungen mehr. Dann gebe ich Frau Dr. Stuwe noch einmal das Wort. Sie dürfen, wenn Sie möchten, eine kurze Bilanz der letzten Stunde ziehen.

**Frau Dr. Stuwe (Roche):** Vielen Dank. Das möchte ich gerne. Danke für die Diskussion, die Fragen und die Anmerkungen. Wenn ich den Rückblick wieder in beide Verfahren aufteile, ist im Verfahren ab der zweiten Therapielinie klargeworden, dass es sich um ein stark wandelndes Therapiefeld handelt und dass Polatuzumab nach wie vor eingesetzt wird und eine relevante Therapieoption darstellt. Vor allem in den späteren Linien profitieren die Patienten von Polatuzumab. Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien haben wir gehört, dass sich neben den in der zweiten Linie genannten Therapien für Polatuzumab auch die CAR-T-Zelltherapien etabliert haben. In der dritten Linie können CAR-T-Zelltherapie und nach CAR-T auch die bispezifischen Antikörper eingesetzt und als zVT gesehen werden. Wir würden es begrüßen, wenn sich im Beschluss bezüglich der zVT noch etwas ändern würde.

Im Verfahren zur ersten Linie haben wir gehört, dass Polatuzumab-R-CHP einen sehr hohen Stellenwert hat und eingesetzt wird. Das ist durch die gute Verträglichkeit begründet, wie wir gerade gehört haben. Wir haben aus der Klinik gehört, dass der Endpunkt EFS ein geeigneter Endpunkt ist, den klinisch relevanten Nutzen von Polatuzumab methodisch sauber nachzuweisen, und hier bildet Polatuzumab ein sehr hohes kuratives Potenzial aus. In der ersten Therapielinie hat laut der Kliniker das Geschlecht der Patienten keine therapeutische Relevanz. Dass die beobachtete Effektmodifikation keine klinische Konsequenz hat, haben wir gehört. Es gibt also keinen Grund, Frauen die Therapie vorzuenthalten. Die gezeigten patientenrelevanten Effekte gelten für alle Patienten.

Zusammengenommen haben wir hier drei patientenrelevante Endpunkte. Das sind das ereignisfreie Überleben, das Verhindern von Progressen und das progressionsfreie Überleben, die in mehreren Operationalisierungen statistisch signifikante Vorteile zeigen und damit zeigen, dass Polatuzumab einen klinisch relevanten Vorteil bringt. Die Lebensqualität haben wir mit der präspezifizierten Methodik ausgewertet. Auch hier ist die Behandlung mit dem Vergleichsarm vergleichbar, wohlgemerkt bei erhöhter Effektivität. POLARIX ist eine sehr hochwertige Studie mit einer hohen Aussagekraft, und sie zeigt, dass Polatuzumab in der Erstlinientherapie die beste kurative Therapie ist.

Daher sehen wir in den Daten einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Nun bedanke ich mich noch einmal für die Aufmerksamkeit, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Stuwe, an Sie und Ihr Team. Danke an Herrn Professor Lenz, Herrn Professor Chapuy, Herrn Professor Wörmann dafür, dass Sie uns als Experten zur Verfügung standen. Wir werden das zu wägen haben, was in der letzten Stunde diskutiert worden ist. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns verlassen, noch einen schönen restlichen Tag. Ich unterbreche die Sitzung bis 13 Uhr. Danke.

Schluss der Anhörung: 12:30 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

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

**Vorgang: 2023-B-305-z Polatuzumab Vedotin**

Stand: Dezember 2023

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

### Polatuzumab Vedotin

[zur Behandlung des rezidierten /refraktären DLBCL]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.*

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

- Stammzelltransplantation
- Strahlentherapie

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

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

- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschlüsse vom 6. April 2023 und vom 16. November 2023)
- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 3. November 2022)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand 18. Oktober 2023:

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

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

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Polatuzumab Vedotin L01FX14 Polivy®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.
<b>Antineoplastische Mittel</b>	
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter  Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 generisch	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 Generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### Glucocorticoide

Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM®	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata [...]“
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome

### Monoklonale Antikörper

Rituximab L01FA01 MabThera®	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.
Tafasitamab L01FX12 Minjuvi®	MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.
Glofitamab L01FX28 Columvi®	Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.
Epcoritamab L01FX27 Tepkinly®	Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Loncastximab tesirin L01FX22 Zynlonta®	Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell- Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.
---	--

### CAR-T-Zellen

Axicabtagen- Ciloleucl L01XL03 Yescarta®	Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.  YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.
---	---

Tisagenlecleucl L01XL04 Kymriah®	Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
--	---

Lisocabtagen maraleucl L01XL08 Breyanzi®	Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.  Breyanzi wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
---	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Indikation.....	3
2 Systematische Recherche.....	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 Cochrane Reviews.....	4
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	33
Referenzen .....	36

## Abkürzungsverzeichnis

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

## 1 Indikation

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

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

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen *diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)*, *primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)*, *follikuläres Lymphom Grad 3B (FL3B)* und *T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (THRBCL)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 22.10.2021 durchgeführt, die folgende am 17.05.2022 und am 12.12.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 678 Referenzen.

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

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Ernst M et al., 2021 [1].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- individuals with a confirmed diagnosis of DLBCL
- We considered individuals with r/r DLBCL.

##### Intervention/Komparator:

- CAR T-cell therapy versus control treatment, for example, standard treatment (e.g. chemotherapy, high-dose chemotherapy, monoclonal antibodies, autologous stem-cell transplantation and allogenic stem-cell transplantation). Co-interventions would have been required to be comparable between intervention groups.
- CAR T-cell therapy combined with other drugs versus standard treatment.

##### Endpunkte:

- Overall survival, Quality of life, Treatment-related mortality, adverse events (AEs), Progression-free survival (PFS), Response to treatment

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible uncontrolled studies evaluating a single or multiple arms of CAR T-cell therapies.
- 38 ongoing studies, including three RCTs.
- Ten studies are awaiting classification due to completion with no retrievable results data or insufficient data to justify inclusion.

##### Charakteristika der Population:

- The mean number of participants enrolled, treated with CAR T-cell therapy and evaluated in the included studies were 79 (range 12 to 344; data unavailable for two

studies), 61 (range 12 to 294; data unavailable for one study) and 52 (range 11 to 256), respectively.

- Most studies included people with r/r DLBCL among people with other haematological B-cell malignancies. Participants had received at least a median of three prior treatment lines (data unavailable for four studies), 5% to 50% had undergone ASCT (data unavailable for five studies) and, except for two studies, 3% to 18% had undergone allogeneic stem-cell transplantation (data unavailable for eight studies).

#### Qualität der Studien:

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

#### Studienergebnisse:

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

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

## **3.2 Systematische Reviews**

---

### **Shargian L et al., 2022 [6].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with R/R LBCL.

##### Intervention:

- anti-CD19 CAR-T Therapy

##### Komparator:

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

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane`s risk of bias

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Overall, only three trials fulfilled the inclusion criteria.

## Charakteristika der Population:

- Our analysis included 865 patients

TABLE 1 Characteristics of trials

	ZUMA-7 Locke et al. <sup>15</sup> 2021	BELINDA Bishop et al. <sup>16</sup> 2021	TRANSFORM Kamdar et al. <sup>14</sup> 2021
Autologous Anti-CD19 CAR	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagene maraleucel
Co-stimulatory domain	CD28	4-1BB	4-1BB
T-cell selection	No	No	CD4:CD8
Inclusion criteria	RD and relapse <1 year LBCL	RD and relapse <1 year LBCL PMBL FL3B Hx of CNS	RD and relapse <1 year LBCL PMBL FL3B Sec. CNS lymphoma
Randomisation	1:1	1:1	1:1
Randomisation stratification	sAAIPI RD vs. relapsed disease.	sAAIPI RD and relapse <6 months vs. relapse 6–12 months. US vs. non-US	sAAIPI RD and relapse <3 months vs. relapse 3–12 months.
Primary outcome	EFS	EFS	EFS
Definition of EFS	Time from randomisation to death or PD, or failure to achieve CR or PR by day 150 or start of new anti-neoplastic therapy.	Time from randomisation to SD or PD at or after the week 12 assessment or death at any time.	Time from randomisation to death or PD or failure to achieve CR or PR by 9 weeks or start of new anti-neoplastic therapy.
Date of initial response assessment	Day 50 and 100	Weeks 6 and 12	Weeks 9 and 18
<i>CAR-T therapy arm</i>			
Bridging chemotherapy	No (only steroids)	Allowed (switching allowed)	Allowed
Lymphodepletion	Flu 30/Cy500mg/m <sup>2</sup> X3d	Flu 25/Cy250mg/m <sup>2</sup> X3d	Flu 30/Cy300mg/m <sup>2</sup> X3d
Cell dose	2 × 10 <sup>6</sup> cell/kg	0.6–6 × 10 <sup>8</sup> cells Median 2.9 × 10 <sup>8</sup>	1 × 10 <sup>8</sup> cells
<i>SOC arm</i>			
Salvage regimen	ICE DHAP GDP ESHAP	ICE DHAP GDP GEMOX	ICE DHAP GDP
Cycle number	2–3	2 (Switching allowed)	3

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

## Qualität der Studien:

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

## Studienergebnisse:

- OS:

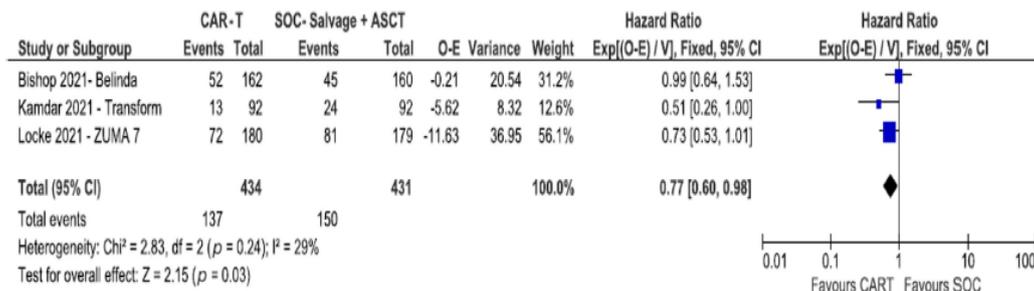


FIGURE 2 Overall survival

- EFS:

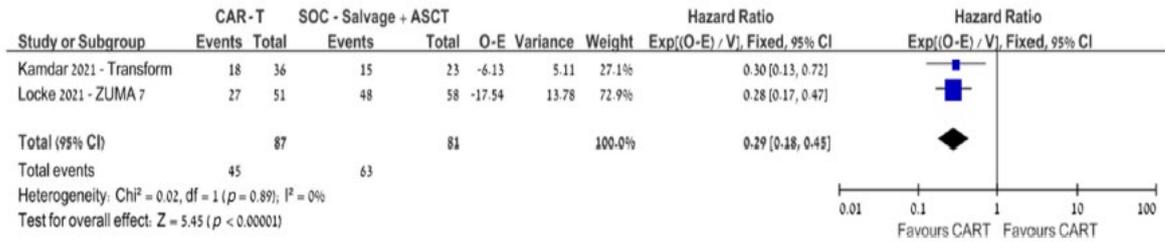


FIGURE 3 Event-free survival

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

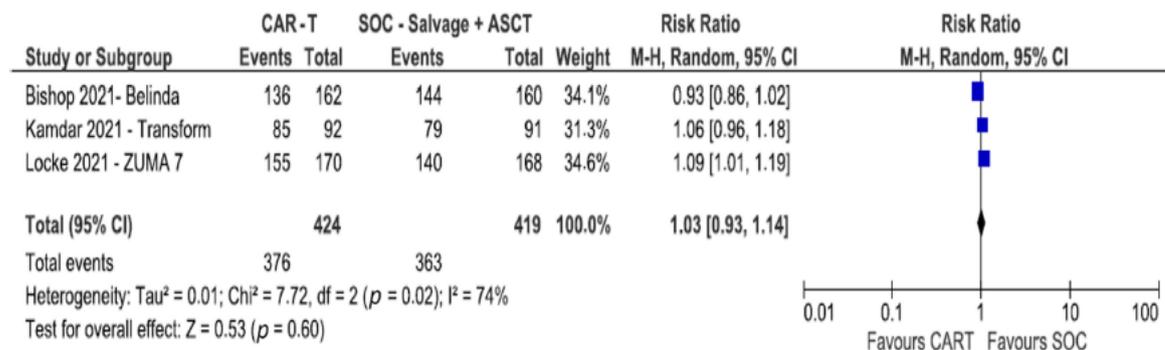


FIGURE 4 Rate of serious adverse events

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

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, treatment of patients with LBCL refractory or relapsing early after front-line therapy has been considered an unmet need for the last several decades. Pooled analysis of three pioneering trials demonstrated that CAR-T therapy has significantly superior outcomes compared to the SOC. This analysis demonstrates that early administration of

CAR-T therapy provides a statistically significant survival advantage. Nevertheless, results are quite preliminary. Longer follow-up and future trials designed to compare CAR-T therapy with and without bridging to ASCT are needed to confirm these results and determine the optimal sequencing of CAR-T therapy in the management of R/R LBCL.

#### *Kommentare zum Review*

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

Es liegt ein weiter SR zu ähnlicher Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor: Ying Z et al., 2022 [8].

---

#### **Thuresson, PO et al., 2020 [7].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

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

##### Intervention/Komparator:

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

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

### Qualitätsbewertung der Studien:

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

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

#### Charakteristika der Population:

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

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

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

<sup>a</sup> In this trial, GDP was compared with ESHAP

<sup>b</sup> In this trial, ESHAP was compared with R-ESHAP

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

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

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

<sup>f</sup> In this trial, pixantrone plus rituximab was compared with gemcitabine plus rituximab

<sup>g</sup> In this trial, pola-BR was compared with BR

<sup>h</sup> Independent review committee-assessed

<sup>i</sup> Digitized estimate from the Kaplan-Meier curve

<sup>j</sup> Three-year EFS rate shown

<sup>k</sup> One-year EFS rates shown

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

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

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

#### Network-Building Analysis:

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

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

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

#### Referenzen:

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

### 3.3 Leitlinien

---

#### Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [4,5].

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

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

#### Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten zu standardisieren und zu

optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

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

### Recherche/Suchzeitraum:

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

### LoE/GoR

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

Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

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

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

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



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

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

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [777]

## Empfehlungen Rezidivtherapie

### 8.3. Zweitlinientherapie rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung

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

#### 8.3.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient\*innen

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

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

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

#### Hintergrund:

Der bisherige Standard in dieser Situation war eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (PR oder CR) mittels einer HDCT und autoPBSCT konsolidiert wurde. Dieser Standard wurde in drei prospektiv randomisierten Studien von drei verschiedenen CAR T-Zelltherapien herausgefordert. Alle Studien wurden in einer Hochrisikopopulation von Patient\*innen mit primärem Progress oder frühem Rezidiv durchgeführt (Tisagenlecleucel, NCT03570892, BELINDA Studie; Axicabtagen Ciloleucel, NCT03391466, ZUMA-7 Studie, Lisocabtagen Maraleucel, NCT0357535, TRANSFORM Studie). Ausreichende Nachbeobachtung für eine gute Beurteilung von Überlebensparametern bieten Stand Q1/2022 die BELINDA und die ZUMA-7 Studie. Die Belinda Studie hat ein negatives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS [553]. Die ZUMA-7 Studie hat ein positives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS, in den neben dem PFS (also Progress, Rezidiv oder Tod) noch der Start einer neuen Therapielinie als Ereignis gewertet wurde [551].

Der Standardarm bestand aus einer Platin-haltigen Induktion gefolgt von HDCT und autoPBSCT. Ein cross-over war in der Studie nicht vorgesehen. Bis zum 18.3.21 waren insgesamt 359 Patient\*innen eingeschlossen worden. Das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne 21-81 Jahre; 30 % ≥65 Jahre). Insgesamt hatten 74 % der Patient\*innen eine primär refraktäre Erkrankung und 46 % hatten einen hohen sAAIPI (2-3). Von 180 Patient\*innen, die in den **axi-cel Arm** randomisiert wurden, wurden 170 (94%) infundiert; von 179 Patient\*innen, die in den Standardarm (SOC) randomisiert wurden, erreichten 64 (36%) eine HDCT mit autoSZT nach Zweitlinien-Induktionstherapie. Der primäre Endpunkt des ereignisfreien Überlebens (EFS) wurde erreicht (HR: 0,398; P<.0001). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,9 Monaten war das mediane EFS mit axi-cel im Vergleich zu SOC signifikant länger (8,3 Monate [95 % KI: 4,5-15,8] bzw. 2 Monate [95 % KI: 1,6-2,8]), und die Kaplan-Meier-Schätzungen der 24-Monats-EFS-Raten waren mit axi-cel signifikant höher (41 % gegenüber 16 %). Bei den randomisierten Patient\*innen waren die ORR- und CR-Raten mit axi-cel höher als mit SOC (ORR: 83% vs. 50%, Odds Ratio: 5,31 [95%-KI: 3,1-8,9; P<.0001]; CR: 65% vs. 32%). Das mediane OS, das als vorgeplante Zwischenanalyse ausgewertet wurde, sprach für axi-cel gegenüber SOC, obwohl es keine statistische Signifikanz erreichte (nicht erreicht bzw. 35,1 Monate; HR: 0,730; P=.027). Im SOC-Arm erhielten 100 (56 %) eine kommerziell erhältliche oder eine CAR T-Zelltherapie außerhalb des Protokolls als Folgetherapie. Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 traten bei 155 (91%) und 140 (83%) Patient\*innen auf, und therapiebedingte Todesfälle traten bei 1 bzw. 2 Patient\*innen im axi-cel- bzw. SOC-Arm auf. Bei den mit axi-cel behandelten Patient\*innen trat ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) des Grades ≥3 bei 11 (6%) Patient\*innen auf (mediane Zeit bis zum Auftreten 3 d; mediane Dauer 7 d) und neurologische Ereignisse (NEs) des Grades ≥3 bei 36 (21%) Patient\*innen (mediane Zeit bis zum Auftreten 7 d; mediane Dauer 8,5 d). Es traten keine CRS oder NEs des Grades 5 auf. Insgesamt wurde damit die Überlegenheit des neuen Therapieprinzips gegenüber der Standardtherapie bei relativ guter Verträglichkeit klar gezeigt.

Die Q1 2022 verfügbaren Daten für **Lisocabtagen Maraleucel** aus der TRANSFORM Studie sind mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 6 Monaten hinsichtlich der Überlebensparameter noch eingeschränkt sicher beurteilbar [552]. Insgesamt wurden 184 Patient\*innen randomisiert, davon 92

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

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

#### Referenzen:

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

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

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

Hintergrund:

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

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

Drei prospektiv-randomisierte Studien untersuchten die Modalitäten der Salvagetherapie. Die erste dieser Studien war internationale CORAL-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Rituximab- und platinhaltige Salvageprotokolle (**R-DHAP** und **R-ICE**) miteinander verglichen. Nach einer einheitlichen Hochdosistherapie mit BEAM wurde mit einer zweiten Randomisierung der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Rituximab ermittelt. Die beiden Salvage-Regime sind hinsichtlich der erzielten Remissionsraten gleichwertig. In der langfristigen Beobachtung werden mit R-DHAP tendenziell etwas bessere Ergebnisse erzielt. Etwa die Hälfte der Patient\*innen erhielt eine Primärtherapie, die auch Rituximab beinhaltet. Bei diesen Patient\*innen wurde eine Gesamtansprechrate der Salvagetherapie von 51% erzielt. Die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Rituximab-Primärtherapie hatte eine primäre Remissionsdauer von weniger als 12 Monaten. In dieser Untergruppe beträgt das progressionsfreie Überleben nach 36 Monaten weniger als 20% [539].

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

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

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

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

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

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

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

Referenzen:

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

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

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

**8.3.2. Zweitlinientherapie nicht Hochdosis-fähiger Patient\*innen**

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

**8.3.2.1. Systemische Therapieoptionen in der Zweitlinie**

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

#### Hintergrund:

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

Mit **Polatuzumab Vedotin** ist ein weiteres neues Therapieprinzip („antibody-drug-conjugate“, ADC) für die Behandlung von Patient\*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL zugelassen. Das Kollektiv ist beschränkt auf Patient\*innen, die sich nicht für einen primär kurativen Therapieansatz mit HDCT und autoPBSCT eignen. Der Zulassung liegt eine randomisierte Phase II Studie zugrunde, in der die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) gegenüber der alleinigen Therapie mit BR zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (40,0% vs 17,5%), einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3.7 Monaten (95%-KI: 2.1 - 4.5) auf 9,5 Monate (95%-KI: 6.2 - 13.9) und der medianen Gesamtüberlebenszeit von 4.7 Monaten (3.7 - 8.3) auf 12.4 Monaten (9.0 to NE) geführt hat [569]. Bei Volltextpublikation waren im Kombinationsarm mit Polatuzumab vedotin noch 7 (18%) aller ansprechenden Patient\*innen in anhaltender Remission bei einer medianen Nachbeobachtung von 20 Monaten (von 20.0 bis 22.5 Monaten) für diese Patient\*innen. Ein Plateau ist in den PFS und OS Kurven nicht zu erkennen, so dass ein kuratives Potential in der dritten oder höheren Linie für einen relevanten Teil der Patient\*innen nicht angenommen werden kann. Belastende Nebenwirkung ist eine periphere Polyneuropathie, die durch die aktive Substanz MMAE (monomethyl auristatin E), ein Tubulininhibitor) bedingt ist und die zur Dosisreduktion führen kann. Daneben ist die Kombination vorwiegend hämatotoxisch.

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

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

Das mediane PFS betrug 11,6 Monate (95%-KI: 6,3-45,7); und das mediane OS betrug 33,5 Monate (95%-KI: 18,3-NR). In der Subgruppenanalyse hatten Patienten mit CR als bestes objektives Ansprechen bessere Ergebnisse als solche mit PR: 24-Monats-OS-Rate, 90,6% vs. 42,7%. Patienten mit einer vorangegangenen

Therapielinie (n=40) hatten einen Trend zu besseren Ergebnissen als diejenigen mit  $\geq 2$  vorangegangenen Therapielinien (n=40): medianes PFS 23,5 Monate (95%-KI: 7,4-NR) vs. 7,6 Monate (95%-KI: 2,7-NR) [580].

**Referenzen:**

550. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98:1726-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23753028/>
568. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati A, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:978-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511983/>
569. Sehn L, Herrera A, Flowers C, Kamdar M, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:155-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693429/>
571. López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol*. 2008;80:127-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18005385/>
572. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93:403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074/>
573. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim S, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:2103-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23650408/>
580. Maddocks K, Duell J, Gonzales-Barca E, Jurczak W, Liberati A, de Vos S, et al. Long-term subgroup analyses from L-Mind, a phase II study of Tafasitamab (MOR208) combined with Lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2020;136:19-21

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

**8.3.3. Konsolidierende Strahlentherapie**

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

**Hintergrund:**

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

**8.4. Therapie des  $\geq 2$ . Rezidivs**

Nach Versagen der Erstlinientherapie des DLBCL besteht die Option einer Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. Tatsächlich können kurativ intendierte Therapien rasch versagen und palliativ intendierte Therapien in Einzelfällen zu

sehr langen Remissionen führen. Dies gilt insbesondere jenseits der Zweitlinientherapie. Die Darstellung der Therapieoptionen erfolgt somit nur zur besseren Übersicht nach diesen klinisch relevanten Kategorien. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Empfehlungen in der nachfolgenden Abbildung graphisch dargestellt. Die Kriterien zur Wahl dieser Strategien sind vielfältig und müssen im individuellen Fall abgewogen werden. Für alle Situationen gilt, dass weitere Evidenz zur besseren Beurteilbarkeit der verschiedenen Optionen generiert werden sollte und die Behandlung der Patient\*innen im Rahmen klinischer Studien hierfür geeignet ist. Alternativ kann auch durch die Dokumentation der Regelversorgung in Registern Evidenz gewonnen werden.

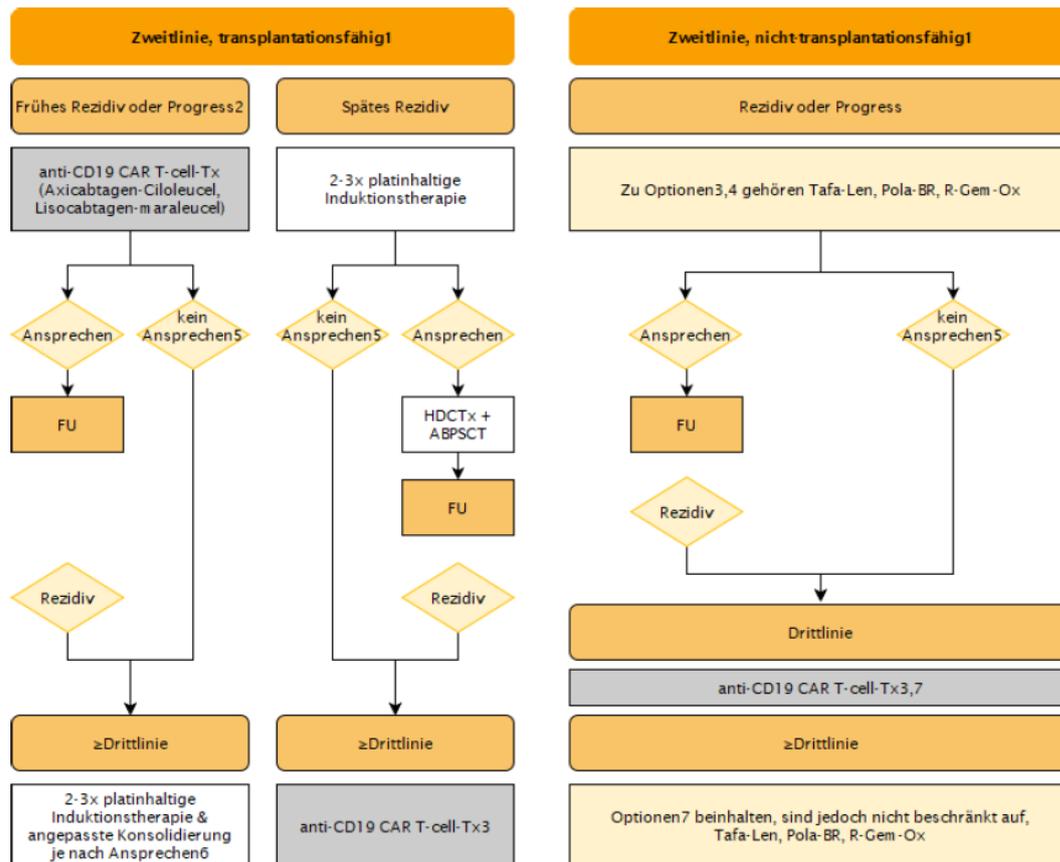


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL

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

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

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

<sup>4</sup> Patient\*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Bestrahlung.

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

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

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

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

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

Die im Folgenden diskutierten Therapieoptionen wurden bisher nicht direkt gegeneinander oder gegen einen gemeinsamen Standardarm getestet, weshalb definitive Aussagen zur relativen Wirksamkeit nicht möglich sind. Im klinischen Alltag sind deshalb bei der

Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abzuwägen.

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

Hintergrund:

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

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

Hintergrund:

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

Referenzen:

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

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

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

Hintergrund:

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

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

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

8.16	Konsensbasierte Empfehlung	2022
<b>EK</b>	Für Patient*innen im $\geq 2$ . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) soll eine Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder</li> <li>• Tafasitamab und Lenalidomid oder</li> <li>• einer konventionellen Immunchemotherapie oder</li> <li>• zielgerichteten Substanzen oder</li> <li>• einer Bestrahlung</li> </ul> angeboten werden. CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Referenzen:

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

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

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

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

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

## National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [2].

B-Cell Lymphomas; Vers. 05.2022.

### Zielsetzung

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

### Methodik

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

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (⇒ NCCN Guidelines Panel Disclosures)
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext<sup>1</sup>,
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

### Recherche/Suchzeitraum:

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

### LoE/GoR

*Tabelle 9: NCCN Categories of Evidence and Consensus*

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

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

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

## Empfehlungen:

### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup> An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.<sup>b</sup>

<p><b>SECOND-LINE THERAPY<sup>d,i,j</sup></b> (intention to proceed to transplant)</p> <p><b>Preferred regimens</b> (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab</li> <li>• GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab</li> <li>• ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab</li> </ul> <p><b>Other recommended regimens</b> (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab</li> <li>• GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab</li> <li>• MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab</li> </ul>	<p><b>SECOND-LINE THERAPY<sup>d,i,j</sup></b> (non-candidates for transplant)</p> <p><b>Preferred regimens</b> (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GemOx ± rituximab</li> <li>• Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine ± rituximab<sup>k,l</sup></li> <li>• Tafasitamab-cxix<sup>m</sup> + lenalidomide</li> </ul> <p><b>Other recommended regimens</b> (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab</li> <li>• DA-EPOCH ± rituximab</li> <li>• GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab</li> <li>• Gemcitabine, vinorelbine ± rituximab (category 3)</li> <li>• Rituximab</li> </ul> <p><b>Useful in certain circumstances</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brentuximab vedotin for CD30+ disease<sup>n</sup></li> <li>• Bendamustine<sup>k</sup> ± rituximab (category 2B)</li> <li>• Ibrutinib<sup>n,o</sup> (non-GCB DLBCL)</li> <li>• Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL)</li> </ul> <p><b>Anti-CD19 CAR T-cell Therapy<sup>f</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lisocabtagene maraleucel (category 2B)</li> </ul>
<p><b>SECOND-LINE THERAPY</b> (relapsed disease &lt;12 mo or primary refractory disease)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-CD19 CAR T-cell therapy<sup>f</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Axicabtagene ciloleucel (category 1)</li> <li>▶ Lisocabtagene maraleucel</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>ANTI-CD19 CAR T-CELL THERAPY BRIDGING OPTIONS</b> (Typically 1 or more cycles as necessary until CAR T-Cell product is available)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab</li> <li>• GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab</li> <li>• GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab</li> <li>• ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab</li> <li>• Polatuzumab vedotin-piiq ± rituximab ± bendamustine (bendamustine should be considered/added only after leukapheresis)</li> </ul>
	<p>Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See <a href="#">NHODG-B</a>) See monoclonal antibody and viral reactivation (<a href="#">NHODG-B</a>)</p> <p>See First-line Therapy on <a href="#">BCEL-C 1 of 6</a>.</p> <p>See Third-Line and Subsequent Therapy on <a href="#">BCEL-C 3 of 6</a>.</p> <p>See Footnotes on <a href="#">BCEL-C 4 of 6</a>.</p>

### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>

<p><b>CONSOLIDATION AFTER ALTERNATE SECOND-LINE THERAPY</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases<sup>p</sup> for CR/PR following alternative second-line therapy</li> </ul>
<p><b>THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY<sup>q</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-CD19 CAR T-cell therapy<sup>f</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Axicabtagene ciloleucel</li> <li>▶ Lisocabtagene maraleucel</li> <li>▶ Tisagenlecleucel<sup>s</sup></li> </ul> </li> <li>• Loncastuximab tesirine-lpyl<sup>m,t</sup></li> <li>• Selinexor (only after at least two lines of systemic therapy; including patients with disease progression after transplant or CAR T-cell therapy)<sup>u</sup></li> </ul>

See First-line Therapy on [BCEL-C 1 of 6](#).  
See Second-line Therapy on [BCEL-C 2 of 6](#).  
See Footnotes on [BCEL-C 4 of 6](#).

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

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS  
FOOTNOTES**

- <sup>a</sup> See references for regimens on [BCEL-C 5 of 6](#) and [BCEL-C 6 of 6](#).
- <sup>b</sup> Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tiuxetan.
- <sup>c</sup> In RCHOP-21, may consider increasing dose of rituximab to 500 mg/m<sup>2</sup> in men >60 y.
- <sup>d</sup> Inclusion of any anthracycline or anthracenedione in patients with impaired cardiac functioning should have more frequent cardiac monitoring.
- <sup>e</sup> There are limited published data regarding the use of these regimens; however, they are used at NCCN Member Institutions for the first-line treatment of DLBCL for patients with poor left ventricular function, very frail patients, and patients >80 years of age with comorbidities.
- <sup>f</sup> There are limited data for treatment of early-stage disease with these regimens; however, short-course chemotherapy + RT for stage I–II disease is practiced at NCCN Member Institutions.
- <sup>g</sup> If upward dose adjustment is necessary, doxorubicin should be maintained at base dose and not increased.
- <sup>h</sup> Concurrent high-dose methotrexate with dose-adjusted EPOCH can result in unacceptable toxicities.
- <sup>i</sup> If additional anthracycline is administered after a full course of therapy, careful cardiac monitoring is essential. Dexrazoxane may be added as a cardioprotectant.
- <sup>j</sup> Rituximab should be included in second-line therapy if there is relapse after a reasonable remission (>6 mo); however, rituximab should often be omitted in patients with primary refractory disease.
- <sup>k</sup> In patients intended to receive CAR T-cell therapy, bendamustine should be used with caution unless after leukapheresis prior to CAR T-cell therapy, since it could impact the success of the patient's T-cell collection.
- <sup>l</sup> Bendamustine, rituximab, and polatuzumab vedotin-piiq is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory DLBCL or HGBL with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6.
- <sup>m</sup> It is unclear if tafasitamab or loncastuximab tesirine or if any other CD-19 directed therapy would have a negative impact on the efficacy of subsequent anti-CD19 CAR T-cell therapy.
- <sup>n</sup> Brentuximab vedotin and ibritinib are not options for second-line therapy for follicular lymphoma.
- <sup>o</sup> See [Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-F\)](#).
- <sup>p</sup> Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.
- <sup>q</sup> Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens ([BCEL-C 2 of 6](#)) that were not previously used.
- <sup>r</sup> See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).
- <sup>s</sup> Tisagenlecleucel is not FDA-approved for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.
- <sup>t</sup> Loncastuximab tesirine is FDA approved for relapsed or refractory DLBCL, high-grade B-cell lymphoma (HGBL) with translocation of MYC and BCL2 and/or BCL6 (double-/triple-hit lymphoma), and HGBL, NOS, as well as DLBCL arising from FL and MZL.
- <sup>u</sup> Selinexor is FDA approved only for DLBCL and transformed DLBCL arising from FL.

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS  
REFERENCES**

- Second-line and Subsequent Therapy (continued)**
- CEPP (cyclophosphamide, etoposide, prednisone, procarbazine) ± rituximab  
Chao NJ, Rosenber SA, and Horning SJ. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990;76:1293-1298.
- DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) ± rituximab  
Mey UJ, Orloff KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600.
- Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.
- DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin) ± rituximab  
Lignon J, Silvon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:262-269.
- Rigacci L, Fabbri A, Puccini B, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) +/-rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer* 2010;116:4573-4579.
- EPOCH + rituximab  
Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000;18:3633-3642.
- Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:511-516.
- ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab  
Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in relapsed and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.
- Martin A, Conde E, Aman M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. *A GEL/TAMO study*. *Haematologica* 2008;93:1829-1836.
- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin or carboplatin) ± rituximab  
Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496.
- Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multicenter phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1523-1529.
- GemOX (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab  
Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;80:127-132.
- Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:907-916.
- Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731.
- Gemcitabine, vinorelbine, rituximab  
Papageorgiou ES, Tsirogitis P, Dimopoulos M, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Hematol* 2005;75:124-129.
- Xiros N, Economopoulos T, Valsami S, et al. Rituximab in combination with vinorelbine/gemcitabine chemotherapy in patients with primary refractory or early relapsed T cell rich B cell lymphoma. A pilot study. *Leuk Res* 2003;27:1097-1099.
- Ibrutinib  
Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922-926.
- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab  
Kevalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-8.
- Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.
- Lenalidomide ± rituximab  
Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27:1902-1909.
- Czuczman MS, Trneny M, Davies A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4127-4137.
- Tafasitamab + lenalidomide  
Salles G, Duell J, Gonzales Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:378-388.
- Third-line and Subsequent Therapy**
- Caimi PF, Ai W, Alderucci JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:790-800.
- CAR T-Cell Therapy**
- Axicabtagene ciloleucel*  
Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42.
- Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:640-654.
- Lisocabtagene maraleucel*  
Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852.
- Kamdar M, Solomon SR, Amason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399:2294-2308
- Tisagenlecleucel*  
Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.

**National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [3].**

**Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management**

**Zielsetzung**

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

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben<sup>2</sup>, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

The following databases were included in the literature search:

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

Subject specific databased used for certain topics:

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

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

### LoE

*Tabelle 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE*

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

### GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. [...] Recommendations were based on the trade-

---

<sup>2</sup> In most cases the committee reaches decisions through a process of informal consensus, but sometimes formal voting procedures are used (siehe 'Developing NICE guidelines: the manual')

off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. [...] Terms used within this guideline are:

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

## Recommendations

### Salvage therapy and consolidation with stem cell transplantation

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

- Explain that this is primarily to obtain sufficient response to allow consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation, but is also beneficial even if not followed by transplantation.
- Consider R-GDP immunochemotherapy, which is as effective as other commonly used salvage regimens and less toxic.

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

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

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

### Quality of the evidence

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

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

### Trade-off between clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

#### 4.4.3.1 Clinical evidence

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

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

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

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

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

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

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

##### 4.4.3.1.4 R-ICE versus R-GDP as salvage chemotherapy

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

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

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

#### 4.4.3.1.6 R-MICE versus R-DICEP

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

#### 4.4.3.1.7 R-GemOx versus RICE

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

#### 4.4.3.1.8 Allogeneic transplantation

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

##### Referenzen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2022) am 12.12.2022

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	diffuse:ti,ab,kw NEXT large:ti,ab,kw NEXT b-cell:ti,ab,kw NEXT lymphoma*:ti,ab,kw
3	large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw
4	((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(dlbcl):ti,ab,kw
6	OR #1-#5}
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR small cleaved cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	OR #7-#8}
10	(PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw
11	((THRBCl OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw
12	{OR #6, #9-#11}
13	#12 with Cochrane Library publication date from Dec 2017 to present

### Systematic Reviews in PubMed, 12 December 2022

Standard filter for systematic reviews (SR), Team Information Management, Department of Medical Consultancy, Federal Joint Committee, last update on 02. January 2020.

#	Suchfrage
1	lymphoma, large b-cell, diffuse[mh]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
4	DLBCL[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
7	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
8	#6 OR #7
9	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
10	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
11	#5 OR #8 OR #9 OR #10

#	Suchfrage
12	(#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
13	((#12) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Guidelines in PubMed, 12 December 2022

Standard filter for guidelines, Team Information Management, Department of Medical Consultancy, Federal Joint Committee, last update on 02. January 2020.

#	Suchfrage
1	lymphoma, large b-cell, diffuse[mh]

#	Suchfrage
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
4	DLBCL[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
7	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
8	#6 OR #7
9	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
10	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*)
11	#5 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
13	((#12) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur am 12.12.2022

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

## Referenzen

1. **Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, Caro-Valenzuela J, Abd El Aziz M, Monsef I, et al.** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(9):Cd013365. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013365.pub2/epdf/full>.
2. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).
3. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 12.12.2022]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
4. **Onkologie L, DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf).
5. **Onkologie L, DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf).
6. **Shargian L, Raanani P, Yeshurun M, Gafter-Gvili A, Gurion R.** Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 2022;198(5):838-846.
7. **Thuresson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J.** A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large b cell lymphoma. Adv Ther 2020;37(12):4877-4893.

8. **Ying Z, Song Y, Zhu J.** Effectiveness and safety of Anti-CD19 chimeric antigen receptor-T Cell immunotherapy in patients with relapsed/refractory large b-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:834113.

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

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2023-B-305-z**

**Kontaktdaten**

*Fachgesellschaften:*

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

*Sachverständige:*

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) gehört zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Die Heilungsrate der aggressiven B-Zell-Lymphome liegt bei 60 - 70%.

Standard bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Sie richtet sich vor allem nach Allgemeinzustand und Komorbidität, bisherigem Ansprechen auf die Therapie, Biologie der Erkrankung und Patientenwunsch.

Therapiestrategien bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) DLBCL, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, sind:

- CAR-T-Zelltherapie
- Chemotherapie in Kombination mit Anti-CD20 Antikörpern
- Chemotherapie in Kombination mit Antikörperkonjugat
- Chemotherapie-freie Therapie
- Chemotherapie

Relevant bei der Entscheidung zur Eignung für eine „autologe Stammzelltransplantation“ ist vor allem die Eignung für die vorausgehende Hochdosischemotherapie.

#### Kontaktdaten

*Fachgesellschaften:*

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

*Sachverständige:*

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.

#### Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu dieser Indikation (2022-B-233) erweitert.

Aufgrund der überlappenden Fragestellung ist diese Stellungnahme weitgehend mit der gutachterlichen Stellungnahme 2022-B-322 identisch.

#### Stand des Wissens

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls bzw. je nach Risikoprofil mit R-CHOP ähnlichen Protokollen. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.

Die Heilungsrate von Pat. mit DLBCL liegt bei etwa 60 - 70%.

Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]**

**Kontaktdaten**

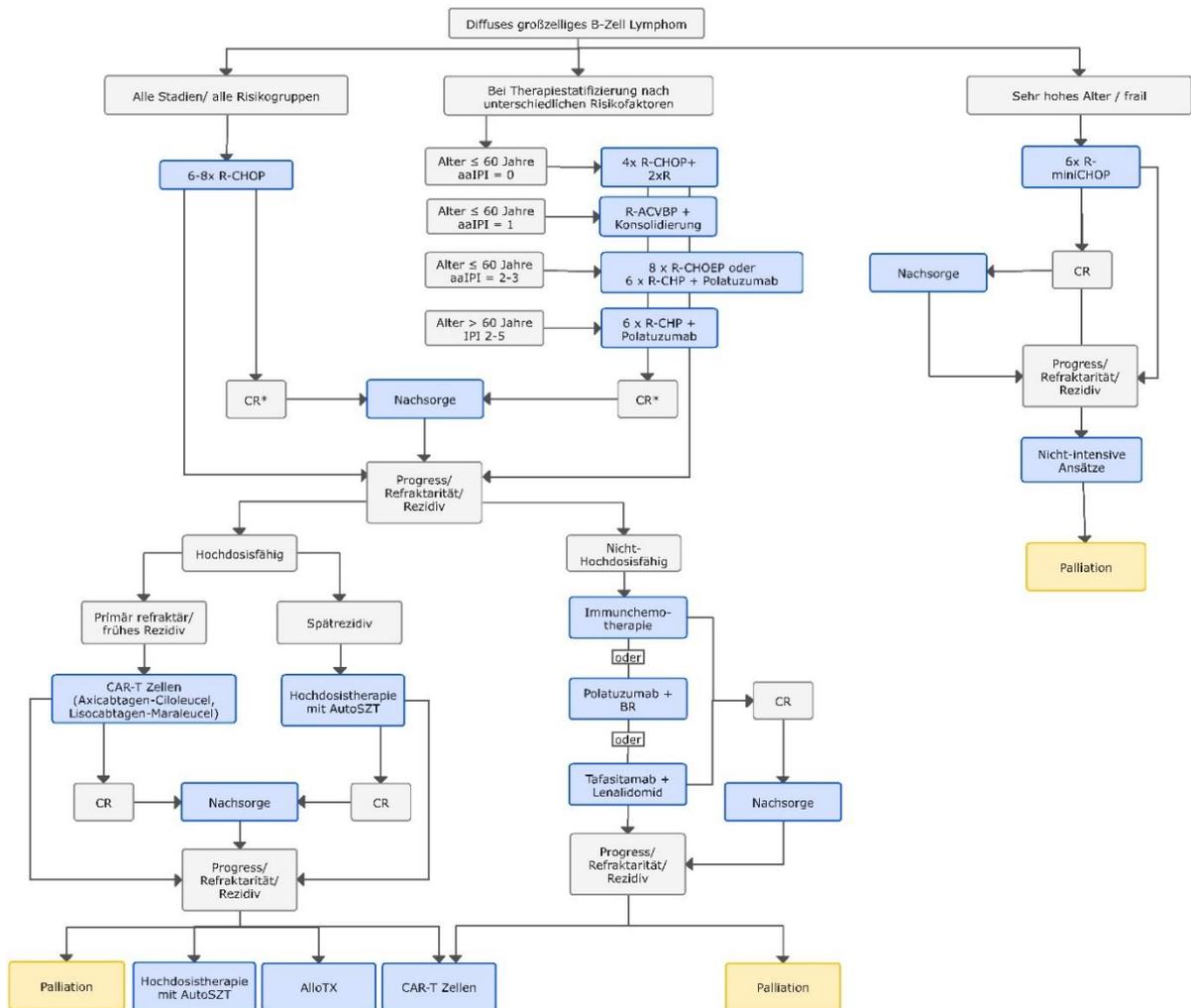
*Fachgesellschaften:*

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

*Sachverständige:*

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.



\* Bei umschriebenen PET positiven Restlymphomen sollte die Involved Site Radiotherapie erwogen werden.

**Kontaktdaten**

*Fachgesellschaften:*

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

*Sachverständige:*

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.

Standard im Rezidiv oder bei Refraktärität nach einer Zweitlinientherapie ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Sie richtet sich vor allem nach Allgemeinzustand und Komorbidität, bisherigem Ansprechen auf die Therapie, Biologie der Erkrankung und Patientenwunsch. Die S3 Leitlinie fasste die Empfehlungen folgendermaßen zusammen [2]:

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder</li> <li>• Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder</li> <li>• Tafasitamab und Lenalidomid</li> </ul> <p>angeboten werden.</p>	

Inzwischen wird diese Empfehlung differenziert. Es gibt Pat., die nicht für eine Hochdosischemotherapie, aber für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Absolute Kontraindikationen gegen eine CAR-T-Zellen sind sehr selten. In der qualitätsgesicherten Anwendung sind die Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie heute beherrschbar, und treten bei den neueren Produkten auch seltener auf. Auch die Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen hat sich gebessert.

**CAR-Zelltherapie**

Als Standardtherapie für Rezidive galt bei jüngeren Pat. (unterhalb des 60. Lebensjahr), aber auch bei älteren Pat. ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten in den letzten Jahrzehnten eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [3].

Bei Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) wurde der aktuelle Standard einer Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation in drei randomisierten Phase 3 Studien direkt mit einer anti-CD19 CAR

#### **Kontaktdaten**

*Fachgesellschaften:*

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

*Sachverständige:*

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.

T-Zell-Therapie randomisiert verglichen [4-6]. Die ZUMA-7 Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des ereignis-freien Überlebens für den experimentellen Arm mit Axicabtagen-Ciloleucel [4]. Auch in der TRANSFORM Studie führte der experimentelle Arm mit Lisocabtagen-Maraleucel zu einer signifikanten Verbesserung des ereignis-freien Überlebens [5]. Die BELINDA Studie hingegen erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen einer CAR T-Zell-Therapie mit Tisagenlecleucel und dem Standardarm [6]. Trotz der negativen Ergebnisse der BELINDA Studie kann eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel oder mit Lisocabtagen-Maraleucel - nach Zulassung und Kostenübernahme - als neuer Standard bei Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv angesehen werden.

#### **Chemotherapie in Kombination mit Anti-CD20 Antikörpern**

Empfohlen werden Regime der intensitätsreduzierten Chemotherapie wie R-GemOx [7].

#### **Chemotherapie in Kombination mit Antikörperkonjugat**

Eine wirksame Kombination besteht aus Rituximab, Bendamustin und dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatumumab-Vedotin (Pola-BR). Diese Kombination ist bei Pat. im ersten Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, zugelassen. Die Zulassungsstudie für Pola-BR zeigte im Vergleich zu Rituximab und Bendamustin eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens [8].

#### **Chemotherapie-freie Therapie**

Tafasitamab ist ein genetisch modifizierter, humanisierter Anti-CD19-Antikörper. Tafasitamab ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie, für die Behandlung von Pat. mit r/r DLBCL, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Tafasitamab / Lenalidomid führte in der Phase-II-Zulassungsstudie mit 81 Pat. zu einer Remissionsrate von 57,5%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 11,6 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 33,5 Monaten [9, 10].

#### **Chemotherapie**

#### Kontaktdaten

*Fachgesellschaften:*

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

*Sachverständige:*

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.

Für mehrfach rezidierte aggressive B-Zell-Lymphome stehen auch das Anthracendion-Derivat Pixantron oder Bendamustin zur Verfügung [11, 12].

Vielversprechende Optionen für die nahe Zukunft sind bispezifische Antikörper. Hier hat Glofitamab (AntiCD20xCD3) bereits eine Zulassung durch die FDA für die Therapie von Pat. rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie erhalten [13].

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja, diese sind oben aufgeführt.

#### Literatur / Referenzen

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf)
3. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995; 333:1540-1545. [PMID:7477169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477169/)

#### Kontaktdaten

*Fachgesellschaften:*

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

*Sachverständige:*

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.

4. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al.: Axicabtagene Ciloleuceel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:640-654, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2116133](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116133)
5. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al.: Lisocabtagene maraleuceel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 399:2294-2308, 2022. [DOI:10.1016/S0140-6736\(22\)00662-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00662-6)
6. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D et al.: Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:629-639, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2116596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116596)
7. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K 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. Ann Oncol 18:1363-1368, 2007. [DOI:10.1093/annonc/mdm133](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm133)
8. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al.: Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 38:155-165, 2020. [DOI:10.1200/JCO.19.00172](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172)
9. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E et al.: Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 21:978-988, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30225-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30225-4)
10. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E et al.: Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica Aug 19, 2021, Online ahead of print. DOI: [10.3324/haematol.2021.279802](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279802)
11. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al.: Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomized trial. Lancet Oncol 13:696-706, 2012. [DOI:10.1016/S1470-2045\(12\)70212-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70212-7)
12. Omachi K, Niitsu N, Uchida T et al.: Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. J Clin Oncol 31:2103-2109, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.46.5203](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.5203)
13. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschauer F et al.: Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 387:2220-2231, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2206913](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913)

Stand: 10.02.2023