



# Zusammenfassende Dokumentation

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

Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres  
Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien, Kombination mit  
Obinutuzumab)

Vom 6. Juni 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	25
4.	Verfahrensablauf .....	25
5.	Beschluss .....	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	35
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>36</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	36
2.	Bewertungsentscheidung .....	36
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	36
2.2	Nutzenbewertung .....	36
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>37</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	45

5.1	Stellungnahme BeiGene Germany GmbH.....	45
	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für.....	59
	die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	59
5.2	Stellungnahme Prof. Dr. Kai Hübel, Universitätsklinikum Köln.....	69
	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für.....	71
	die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	71
	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für.....	72
	die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	72
5.3	Stellungnahme Regeneron GmbH.....	76
	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für.....	78
5.4	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	81
5.5	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	98
5.6	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	108
5.7	Stellungnahme Roche Pharma AG .....	113
5.8	Stellungnahme AstraZeneca GmbH .....	118
5.9	Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH .....	122
5.10	Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GLA German Lymphoma Alliance .....	127
D.	Anlagen .....	140
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	140
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	150

## **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**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) des Wirkstoffs Zanubrutinib am 15. Dezember 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO am 8. Dezember 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 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 Zanubrutinib 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 vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Zanubrutinib 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 Zanubrutinib (BRUKINSA) gemäß Fachinformation**

BRUKINSA wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL) angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.06.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

#### 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:

---

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

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. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Bleomycin, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Trofosfamid, Vinblastin und Vincristin, die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison, sowie das Radiotherapeutikum Ibritumomab-Tiuxetan<sup>2</sup> für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen. Darüber hinaus sind die Glucocorticoide Dexamethason und Methylprednisolon zugelassen. Eine spezifische Zulassung zur Behandlung des follikulären Lymphoms weisen die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib<sup>2</sup>, das Immunstimulanz Interferon alfa-2a<sup>2</sup>, der Immunmodulator Lenalidomid, die monoklonalen Antikörper Mosunetuzumab, Rituximab und Obinutuzumab, der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib sowie die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel auf.

---

<sup>2</sup> Diese Wirkstoffe sind in Deutschland derzeit außer Vertrieß.

Die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucl ist für die Behandlung von Patientinnen und Patienten erst nach drei oder mehr systemischen Therapien zugelassen.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen in der vorliegenden Indikation eine Strahlentherapie sowie eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Für die vorliegende Therapiesituation wird jedoch davon ausgegangen, dass weder eine Strahlentherapie noch eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Zanubrutinib angezeigt ist.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:
- Axicabtagen-Ciloleucl (Beschluss vom 21.12.2023)
  - Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022)
  - Tisagenlecleucl (Beschluss vom 1. Dezember 2022)
  - Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)
  - Obinutuzumab (Beschlüsse vom 4. November 2021)
  - Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28.10.2022):

- Off-Label-Indikation für Fludarabin: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegen schriftliche Äußerungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vor.

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.

Zunächst wird darauf hingewiesen, dass unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen wird, dass Zanubrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei

diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue WHO-Klassifikation 2022 zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab.

Zudem wird angenommen, dass für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulären Lymphom lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein einheitlicher Behandlungsstandard ableiten. Die S3-Leitlinie verweist auf eine patientenindividuelle Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand bei der Wahl der Therapie eine besondere Rolle spielen.

Bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach Chemoimmuntherapie sollte gemäß S3-Leitlinie erneut eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Weiterhin geht aus der Leitlinie hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom eingesetzt werden sollen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, die einzige zugelassene Chemoimmuntherapie dar. Vor diesem Hintergrund wird Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, als Therapieoption für die patientenindividuelle Therapie bestimmt.

Entsprechend der S3-Leitlinie kann in der rezidierten Therapiesituation insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden.

Eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Rituximab kann entsprechend der S3-Leitlinie vor allem bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach einer Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind.

Entsprechend der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften stellen Behandlungen mit CAR-T-Zelltherapien sowie dem bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab relevante Behandlungsoptionen in der Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms dar. Für die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) und für den bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) wurde im Rahmen von Orphan-Drug-Bewertungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2028 befristet.

In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers werden Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt.

Darüber hinaus werden die Chemotherapieregime CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) und MCP (Mitoxantron, Chlorambucin, Prednison), jeweils in Kombination mit Rituximab, bzw. bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie in Kombination mit Obinutuzumab, von der S3-Leitlinie empfohlen. Diese Chemotherapieregime sind jedoch in Kombination mit Rituximab bzw. Obinutuzumab nicht zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel ging aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind<sup>3</sup>. Diese Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien werden daher nicht als Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Weiterhin stellt die Chemoimmuntherapie mit FCM-R (Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab) entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe, wie beispielsweise dem folliculären Lymphom Grad 1 oder 2, eine verordnungsfähige Therapieoption dar.

Eine Fludarabin-haltige Chemoimmuntherapie wird von der S3-Leitlinie jedoch nur für Patientinnen und Patienten empfohlen, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt wurden. Zudem geht aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel hervor, dass Fludarabin im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Einzelfällen eingesetzt wird. Vor diesem Hintergrund wird FCM-R nicht als geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet.

Weiterhin kommen entsprechend ihres Zulassungsstatus die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und Cyclophosphamid, jeweils als Monotherapie, grundsätzlich in Betracht. Für diese Monotherapien lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch keine Empfehlung ableiten, weshalb sie keine geeigneten Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie darstellen.

Außerdem sind die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Idelalisib wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. März 2015 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt, da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind. Aus der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften geht hervor, dass Idelalisib aufgrund seines Nebenwirkungsprofils, insbesondere Infektionen und Virämien, erst in späteren Therapielinien empfohlen wird.

Für Duvelisib wurde mit Beschluss vom 21. Juli 2022 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Das Arzneimittel ist zudem in Deutschland nicht im Handel.

Idelalisib und Duvelisib kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Darüber hinaus sind im vorliegenden Anwendungsgebiet auch die Wirkstoffe Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxtexan sowie Interferon alfa-2a zugelassen. Diese Wirkstoffe sind in Deutschland nicht im Handel und kommen daher ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

---

<sup>3</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel \(Neues Anwendungsgebiet: folliculäres Lymphom, nach ≥ 3 Vortherapien\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)

Mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel steht eine weitere, für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 wurde für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch vor dem Hintergrund, dass mit Tisagenlecleucel bereits eine CAR-T-Zelltherapie mit konkreter Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss aufgenommen.

Zusammenfassend lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet kein einheitlicher Behandlungsstandard definieren. Entsprechend der S3-Leitlinie sowie der schriftlichen Äußerungen der Fachgesellschaften wird die Therapieentscheidung anhand patientenindividueller Kriterien wie Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten getroffen. Daher wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Der Zusatznutzen soll gegenüber mehreren Therapieoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht, nachgewiesen werden; in der Regel soll dies im Rahmen einer Multi-Komparator-Studie erfolgen.

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 Zanubrutinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde vom pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, offene, randomisierte Phase-II-Studie ROSEWOOD vorgelegt. In dieser Studie wird Zanubrutinib + Obinutuzumab mit Obinutuzumab als Monotherapie bei follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien verglichen.

Es wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die ein histologisch gesichertes follikuläres Lymphom vom WHO Grad 1 bis 3a aufwiesen, die zuvor eine Chemotherapie (mit einem CD20-Antikörper und einer Kombinationstherapie auf Basis von Alkylanzien) erhalten haben und eine Krankheitsprogression nach der jüngsten, mindestens 2. Therapielinie aufwiesen.

Die insgesamt in die Studien eingeschlossenen 217 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf einen Zanubrutinib + Obinutuzumab- bzw. Obinutuzumab-Arm randomisiert.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtansprechen. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die noch laufende Studie wurde in Studienzentren in Europa, Nordamerika, Australien, Neuseeland und Asien durchgeführt und wurde im November 2017 begonnen. Zum Zeitpunkt des Studienendes liegen keine Informationen vor.

Die vorgelegte Studie ROSEWOOD ist eine Single-Komparator-Studie, in der alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Obinutuzumab als Monotherapie erhalten haben. Die Therapie mit Obinutuzumab als Monotherapie entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes war zudem in der Studie nicht möglich. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ROSEWOOD nicht umgesetzt. Damit lässt sich auf Basis der vorgelegten Studie ROSEWOOD keine Aussage zum Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die Studie MAHOGANY identifiziert.

#### Zur Studie MAHOGANY

Bei dieser Studie handelt es sich um eine 4-armige randomisierte, offene Phase-III-Studie, in der unter anderem Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab bei rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens einer Vortherapie verglichen wird. In dieser Studie ist damit eine für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation mit mindestens 2 Vortherapien enthalten. Die Studie befindet sich derzeit in der Rekrutierungsphase. Die für die erste Interimsanalyse benötigte Ereigniszahl kann nach derzeitigen Schätzungen voraussichtlich im Juli 2028 erreicht werden<sup>4</sup>. Derzeit liegen demnach noch keine Ergebnisse aus der Studie MAHOGANY vor.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 5 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende, folgend genannte sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib vorgelegten Ergebnisse der Studie ROSEWOOD sind aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Für die derzeit laufende randomisierte kontrollierte Studie MAHOGANY, in der unter anderem Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab bei rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens einer Vortherapie verglichen wird, werden die ersten Ergebnisse voraussichtlich im Juli 2028

---

<sup>4</sup> [Study Details | A Study of Zanubrutinib Plus Anti-CD20 Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Follicular or Marginal Zone Lymphoma | ClinicalTrials.gov](#)

erwartet<sup>5</sup>. Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Studie MAHOGANY in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juli 2029 als angemessen erachtet.

#### Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier Ergebnisse aus der Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie MAHOGANY vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Insbesondere kann eine Abänderung der Frist gewährt werden, wenn bis spätestens 2 Monate vor Ablauf der Geltungsdauer des Beschlusses ein Antrag auf Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes für Zanubrutinib gestellt wurde, welches das vorliegende Anwendungsgebiet vollständig oder teilweise einschließt und darauf gestützt ein Fristverlängerungsantrag beim G-BA gestellt wird.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Zanubrutinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zanubrutinib vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Zanubrutinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

#### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

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

Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem folliculärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem folliculärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid +

---

<sup>5</sup> [Study Details | A Study of Zanubrutinib Plus Anti-CD20 Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Follicular or Marginal Zone Lymphoma | ClinicalTrials.gov](#)

Rituximab, Rituximab Monotherapie, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die noch laufende, offene, randomisierte Phase-II-Studie ROSEWOOD vorgelegt, in welcher Zanubrutinib + Obinutuzumab mit Obinutuzumab als Monotherapie bei follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien verglichen wird. Die Therapie mit Obinutuzumab als Monotherapie entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegten Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie. Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes war zudem in der Studie nicht möglich. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ROSEWOOD nicht umgesetzt und es lässt sich auf Basis dieser Studie keine Aussage zum Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen.

Darüber hinaus wurde die Studie MAHOGANY identifiziert. Bei dieser Studie handelt es sich um eine 4-armige randomisierte, offene Phase-III-Studie, in der unter anderem Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab bei rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens einer Vortherapie verglichen wird. In dieser Studie ist damit eine für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation mit mindestens 2 Vortherapien enthalten. Derzeit liegen jedoch noch keine Ergebnisse aus der Studie MAHOGANY vor.

Zusammenfassend liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, nicht belegt ist.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2029 befristet.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich beispielsweise aus der Länge des Beobachtungszeitraums, durch Unklarheiten bei der Definition der spezifischen Therapien des Follikulären Lymphoms und aus fehlenden Angaben zu Häufigkeiten der einzelnen Therapien ergeben.

In vorangegangenen Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet zu Mosunetuzumab<sup>6</sup> und Tisagenlecleucel<sup>7</sup> wurden Herleitungen der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet letztmalig bewertet. Dabei wurde die Schätzung aus dem Verfahren zu Tisagenlecleucel<sup>6</sup> als geeignetere Annäherung erachtet. Im Vergleich zum vorliegenden Verfahren zu Zanubrutinib basierte die frühere Schätzung zu Tisagenlecleucel auf vergleichbaren Daten. Vor dem Hintergrund des längeren Beobachtungszeitraumes, der

---

<sup>6</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab \(Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)

<sup>7</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel \(Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)

aktuelleren Daten und der detaillierteren Angaben zur Abgrenzung der Therapielinien erscheinen die Daten aus dem vorliegenden aktuellen Verfahren zu Zanubrutinib geeigneter für die Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation.

### **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 Brukinsa (Wirkstoff: Zanubrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. März 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Zanubrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit follikulärem 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-Taxe (Stand: 1. Mai 2024).

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

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

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

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

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Der Fachinformation von Obinutuzumab entsprechend ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Induktionsschema in Kombination mit Bendamustin über 6 Zyklen zu jeweils 28 Tagen vorgesehen. In Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Obinutuzumab wird die Dosis von Bendamustin (in Kombination mit Obinutuzumab) mit 90 mg/m<sup>2</sup> angegeben. Der Induktionsphase schließt sich eine Obinutuzumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression an.

Die Fachinformation von Mosunetuzumab sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie über 8 Zyklen zu jeweils 21 Tagen vor, wobei für Patienten, die nach den 8 Zyklen ein vollständiges Ansprechen (CR) aufweisen, keine weitergehenden Behandlungszyklen erforderlich sind. Patienten, die nach den 8 Zyklen ein partielles Ansprechen (PR) aufweisen, werden weitere 9 Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) verabreicht.

## CAR-T-Zell-Therapien

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

Tisagenlecleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungszentren abgegeben und angewendet. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Tisagenlecleucel wird entsprechend der Angaben in der zugrunde liegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

### Behandlungsdauer:

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem folliculärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab</b>				
Zanubrutinib	kontinuierlich; 1 x täglich	365	1	365
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklus 1. Zyklus: Tag 1, 8 und 15  Zyklus 2 - 6: Tag 1	6	Zyklus 1: 3 Tage  Zyklus 2 – 6: 1 Tag	8
	<u>Erhaltungstherapie:</u> 1 x alle 56 Tage	3	1	3
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><i>Bendamustin + Obinutuzumab</i></b>				
Bendamustin	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklen; <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 <u>Zyklen 2 bis 6:</u> Tag 1	6	<u>Zyklus 1:</u> 3  <u>Zyklus 2 - 6:</u> 1	8
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	3	1	3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	12	21	252
Rituximab	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus	1	4	4
	<u>Erhaltungstherapie:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4	1	4
<i>Rituximab-Monotherapie</i>				
Rituximab	1 x wöchentlich für 4 Wochen	4	1	4
<i>Tisagenlecleucel</i>				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
<i>Mosunetuzumab</i>				
Mosunetuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8 - 17	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 – 8 bzw. 17:</u> 1	10 - 19

### Verbrauch:

#### Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>8</sup>

Für Axicabtagen ciloleucel und Tisagenlecleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden der Patientin bzw. dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
Zanubrutinib	320 mg	320 mg	4 x 80 mg	365,0	1460,0 x 80 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	11,0	11 x 1 000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>					
Bendamustin	90 mg/m <sup>2</sup> = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	11,0	11 x 1 000 mg
Lenalidomid + Rituximab					
Lenalidomid	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	252,0	252 x 20 mg
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8,0	8 x 500 mg + 24 x 100 mg
<i>Rituximab-Monotherapie</i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4,0	4 x 500 mg + 12 x 100 mg
<i>Tisagenlecleucel</i>					
Tisagenlecleucel	0,6 - 6 × 10 <sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)	0,6 - 6 × 10 <sup>8</sup> CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1,0	1 Einzelinfusionsbeutel
<i>Mosunetuzumab</i>					
Mosunetuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 x 1 mg Tag 15: 2 x 30 mg	10,0 (8 Zyklen) – 19,0 (17 Zyklen)	3 x 1 mg + 10 x 30 mg – 3 x 1 mg + 19 x 30 mg
	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 2 x 30 mg		
	<u>Zyklus 3 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1: 30 mg	<u>Zyklus 3 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1: 30 mg	<u>Zyklus 3 – 8 bzw. 17:</u> Tag 1: 1 x 30 mg		

Kosten:

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

### Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Zanubrutinib 80 mg	120 HKP	5 876,35 €	2,00 €	332,31 €	5 542,04 €
Obinutuzumab 1 000 mg	1 IFK	2 649,25 €	2,00 €	148,01 €	2 499,24 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 620,96 €	2,00 €	204,07 €	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 €
Lenalidomid 20 mg	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Mosunetuzumab 1 mg	1 IFK	275,87 €	2,00 €	14,65 €	259,22 €
Mosunetuzumab 30 mg	1 IFK	7 751,61 €	2,00 €	439,40 €	7 310,21 €
Obinutuzumab 1 000 mg	1 IFK	2 649,25 €	2,00 €	148,01 €	2 499,24 €
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 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					
<b>CAR-T-Zellen</b>					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels	
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 € <sup>9</sup>	239 000,00 €	

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 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.

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

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

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

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

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe Zellprodukte, welche aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt werden. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung der Arzneimittel gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die genannten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter  $\leq 1.000$  Zellen/ $\mu$ l liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (250 mg/m<sup>2</sup> = 475 mg) und Fludarabin (25 mg/m<sup>2</sup> = 47,5 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 14 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, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Bei einer Therapie mit Lenalidomid, Obinutuzumab, Rituximab und Zanubrutinib sind Patientinnen bzw. Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion 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>10</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>11</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

---

10 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)

11 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)

zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>							
<i>Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>							
<b>HBV-Screening</b>							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>							
<i>Tisagenlecleucel</i>							
<b>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</b>							
Cyclophosphamid 250 mg/m <sup>2</sup> = 477,5 mg	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	2,85 €	57,95 €	3,0	57,95 €
Fludarabin 25 mg/m <sup>2</sup> = 47,8 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	334,35 €
<b>HBV-Screening</b>							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<b>HCV-Screening</b>							
Hepatitis-C HCV-Antikörper -Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €
<b>HIV-Screening</b>							
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €
<b>Rituximab</b>							
<b>Prämedikation für Rituximab-Monotherapie</b>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	4,0	32,86 €
Paracetamol <sup>9</sup> (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	4,0	2,68 €
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		3,01 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
<b>HBV-Screening für Rituximab-Monotherapie</b>							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<b>Prämedikation für Rituximab + Lenalidomid</b>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	8,0	65,72 €
Paracetamol <sup>9</sup> (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	8,0	2,68 €
	– 10 TAB zu 1 000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €		
<b>HBV-Screening für Rituximab + Lenalidomid</b>							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<b>Bendamustin + Obinutuzumab</b>							
<b>HBV-Screening</b>							
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<b>Mosunetuzumab</b>							
<b>Prämedikation für die ersten beiden Zyklen</b>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	Zyklus 1 – 2 (regulär) <sup>12</sup>						
	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,29 €	16,43 €	4,0	32,86 €
Paracetamol <sup>9</sup> (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	Zyklus 1 – 2 (regulär) <sup>12</sup>						
	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	4,0	2,68 €
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	4,0	3,01 €
Dexamethason <sup>9</sup> (20 mg, i.v.)	Zyklus 1 – 2 (regulär) <sup>12</sup>						
	10 AMP	16,92 €	2,00 €	0,44 €	14,48 €	4,0	28,96 €

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 4 mg						
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; TAB = Tabletten; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

### 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 Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 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:

##### Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel:

„BRUKINSA wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL) angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben“.

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Zanubrutinib (BRUKINSA); BRUKINSA 80 mg Hartkapseln; Stand: 15. April 2024

#### Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser

Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

### **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 3. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 8. Dezember 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. 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 Zanubrutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie 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 28. Mai 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. April 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. April 2024 15. Mai 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juni 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

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) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab)

Vom 6. Juni 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. 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 6. Juni 2024 (BAnz AT 17.07.2024 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib gemäß dem Beschluss vom 15. Juni 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

## **Zanubrutinib**

Beschluss vom: 6. Juni 2024

In Kraft getreten am: 6. Juni 2024

BAnz AT 30.07.2024 B3

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2023):**

BRUKINSA wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL) angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Juni 2024):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:  
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

ca. 370 - 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 Brukinsa (Wirkstoff: Zanubrutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. März 2024):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Zanubrutinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

<sup>1</sup>Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-130) sofern nicht anders indiziert.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiertem folliculärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>	
Zanubrutinib	67 428,15 €
Obinutuzumab	27 491,64 €
Gesamt	94 919,79 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>11,40 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>	
Bendamustin	6 023,10 €
Obinutuzumab	27 491,64 €
Gesamt	33 514,74 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>11,40 €</i>
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>	
Lenalidomid	427,76 €
Rituximab	21 709,80 €
Gesamt	22 137,56 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>79,80 € - 80,13 €</i>
<i>Rituximab-Monotherapie</i>	
Rituximab	10 854,90 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>46,94 € - 47,27 €</i>
<i>CAR-T-Zell-Therapie</i>	
Tisagenlecleucel	239 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>417,95 €</i>
<i>Mosunetuzumab-Monotherapie</i>	
Mosunetuzumab	73 879,76 € - 139 671,65 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>64,50 € - 64,83 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. Mai 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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>					
<i>Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>					
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,0	1 100 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	6	1 200 €
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 - 9:</u> 1	11	1 100 €
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Induktions-</u> <u>therapie:</u> 4 <u>Erhaltungs-</u> <u>therapie:</u> 1	<u>Induktions-</u> <u>therapie:</u> 1 <u>Erhaltungs-</u> <u>therapie:</u> 4	800 €
<i>Rituximab-Monotherapie</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4	400 €
<i>Tisagenlecleucel - Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Mosunetuzumab-Monotherapie</i>					
Mosunetuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>ab Zyklus 2:</u> 1	10 - 19	1 000 € - 1 900 €

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

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

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Zanubrutinib im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Obinutuzumab (Gazyvaro)

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. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Zanubrutinib

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

6. Juni 2024

Anwendungsgebiet des Beschlusses

BRUKINSA wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL) angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

Patientengruppe a

Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V  
(Wirkstoffe und Handelsnamen)

Obinutuzumab (Gazyvaro)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 6. Juni 2024“

### **III. Inkrafttreten**

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Juni 2024 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2029 befristet.**

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 6. Juni 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 30.07.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. Dezember 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Zanubrutinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

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

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

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

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

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

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

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

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

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

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

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

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

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien, Kombi



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

#### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach $\geq 2$ Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab)

##### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Zanubrutinib
- **Handelsname:** Brukinsa
- **Therapeutisches Gebiet:** Follikuläres Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BeiGene Germany GmbH

##### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

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

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1002)

### Modul 1

(PDF 434,28 kB)

### Modul 2

(PDF 350,00 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,78 MB)

### Modul 4A

(PDF 5,25 MB)

### Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 106,37 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,08 MB)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach $\geq 2$ Vortherapien, Kom Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Zanubrutinib (Brukinsa)

BRUKINSA wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL) angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben.**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
  - Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab- Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
  - Lenalidomid + Rituximab,
  - Rituximab Monotherapie,
  - Mosunetuzumab,
  - Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

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 15.03.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 689,06 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 117,37 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2024
  - Mündliche Anhörung: 22.04.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2024 **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 **05.04.2024** 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 - Zanubrutinib - 2023-12-15-D-1002*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 22.04.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2024 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: Anfang Juni 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. April 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

#### 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
BeiGene Germany GmbH	04.04.2024
Prof. Dr. Kai Hübel, Universitätsklinikum Köln	26.03.2024
Regeneron GmbH	26.03.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	03.04.2024
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	04.04.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2024
Roche Pharma AG	05.04.2024
AstraZeneca GmbH	05.04.2024
Ipsen Pharma GmbH	06.04.2024
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GLA German Lymphoma Alliance	06.04.2024

### 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>BeiGene Germany GmbH</b>						
Hr. Stolskij	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Reinart	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Grubert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Menacher	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Prof. Dr. Kai Hübel, Universitätsklinikum Köln</b>						
Hr. Prof. Dr. Hübel	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
<b>Fr. Prof. Dr. Hoster, LMU Klinikum München</b>						
Prof. Dr. Hoster	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Regeneron GmbH</b>						
Fr. Briswalter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Rüb	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Fr. Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Yusufi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>						

Hr. Pütz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Rossmeyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Simon	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Höhne-Skouloudakis	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AstraZeneca GmbH						
Fr. Merens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. von Hoff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ipsen Pharma GmbH						
Fr. Ungewiss	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Stiefel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GLA German Lymphoma Alliance						
Hr. Prof. Dr. Dreyling	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme BeiGene Germany GmbH

Datum	05.04.2024
Stellungnahme zu	Zanubrutinib/Brukinsa® IQWiG-Bericht – Nr. 1747 Projekt: A23-130 Version: 1.0 Stand: 13.03.2024 Veröffentlichung: 15.03.2024
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt die BeiGene Germany GmbH nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib (IQWiG-Bericht - Nr.1747), die am 15.03.2024 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht wurde.</p> <p>Die Zulassung für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem (r/r) follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, wurde am 15.11.2023 durch die Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>, EMA) erteilt (1). Die BeiGene Germany GmbH vertreibt gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung (VerfO) in Deutschland das vom IQWiG bewertete Arzneimittel Zanubrutinib auf Grundlage einer für BeiGene Ireland Limited erteilten Zulassung.</p> <p>Grundlage der Zulassung von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit r/r FL bildeten die Daten der randomisierten, aktiv-kontrollierten, multizentrischen, unverblindeten Phase II-Studie ROSEWOOD.</p> <p>In dieser Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigter Diagnose des FL (Grad 1, 2 oder 3A) eingeschlossen, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Therapien gegen FL erhalten haben und eine Krankheitsprogression oder Refraktärität aufwiesen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trotz einer Vielzahl an verfügbaren Therapieoptionen gilt das FL in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien auch gegenwärtig als unheilbar und stellt für die Patienten eine hohe Belastung dar. Insbesondere Patienten, die multiple Rezidive erleiden oder refraktär auf mehrere Therapielinien sind, bedürfen eines neuen wirksamen und verträglichen Therapieansatzes, der eine möglichst langanhaltende Remission zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression-free survival, PFS) und des Gesamtüberleben ermöglicht. Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit FL ist bereits bei der Erstdiagnose 60 Jahre und älter, wodurch dieses Patientenkollektiv vor allem in den späten Therapielinien eine Vielzahl an Komorbiditäten aufweist. Neben den körperlichen Auswirkungen eines typischerweise langjährigen Verlaufs der Erkrankung selbst, reduzieren auch Toxizitäten der multiplen Vortherapien die Lebensqualität der Patienten maßgeblich.</p> <p>Zanubrutinib ist ein oraler BTK-Inhibitor der nächsten Generation, der sich durch eine hohe Selektivität und Wirksamkeit sowie gute Verträglichkeit auszeichnet. Zanubrutinib wurde bereits in einem breiten klinischen Studienprogramm von BeiGene in unterschiedlichen hämatoonkologischen Indikationen untersucht und konnte sowohl für die Therapie des Morbus Waldenström, der Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL) als auch des Marginalzonenlymphoms (MZL) eine Zulassung in der europäischen Union erlangen. Insbesondere für die CLL unterstrich Zanubrutinib seinen wichtigen Stellenwert in zwei Nutzenbewertungsverfahren beim G-BA (2, 3). Dabei zeigte Zanubrutinib seine Überlegenheit sowohl in der Erstlinientherapie gegenüber</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bendamustin in Kombination mit Rituximab als auch gegenüber dem Erstgenerations-BTK-Inhibitor Ibrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r CLL.</p> <p>Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet des r/r FL wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 25.06.2022 der randomisierten, unverblindeten Phase-II-Studie ROSEWOOD herangezogen. Im Dossier wurden Ergebnisse von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu einer Obinutuzumab-Monotherapie für patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit als beste verfügbare Evidenz dargestellt. In der Gesamtschau zeigten sich Vorteile für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Obinutuzumab-Monotherapie. Diese spiegeln sich in einem numerischen Vorteil im Gesamtüberleben, einer beträchtlichen Verlängerung des PFS, einem signifikant besseren Gesamtansprechen bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer guten Verträglichkeit wider.</p> <p>Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist die bisher einzige zugelassene Therapie mit einem BTK-Inhibitor zur Behandlung von Patienten mit FL und unterstreicht somit den Stellenwert dieses Wirkstoffes zur Erweiterung des Therapiespektrums in einem Anwendungsgebiet mit hohem therapeutischem Bedarf. Die Behandlung</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bietet insbesondere Hochrisikopatienten die Möglichkeit auf eine gut verträgliche und wirksame Therapieoption mit der Chance auf eine langanhaltende Remission und Verbesserung der Lebensqualität. Entsprechend beansprucht die BeiGene Germany GmbH einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Obinutuzumab.</p> <p>Nachfolgend nimmt die BeiGene Germany GmbH Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung und geht dabei insbesondere auf die folgenden Aspekte ein:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Therapieindikation bei den eingeschlossenen Patienten der Studie ROSEWOOD</li><li>2. Identifikation von Stammzelltransplantationen zur Herleitung der GKV-Zielpopulation</li><li>3. Beobachtungszeitraum der Krankenkassen-Datenanalyse</li><li>4. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Tisagenlecleucel</li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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)
S. 1.13 Z. 18ff	<p><b><u>1. Therapieindikation bei den eingeschlossenen Patienten der Studie ROSEWOOD</u></b></p> <p><b>Position des IQWiG:</b></p> <p><i>„Unabhängig von der Umsetzung der zweckmäßigen Therapie in der Studie ROSEWOOD ist es fraglich, ob bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Indikation für eine systemische Therapie bestand. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets aufgrund eines fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf oder eine hohe Tumorlast (z. B. nach den Kriterien der Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires [GELF]), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie nicht in Betracht kommt (siehe Tabelle 4). Das Vorliegen einer Therapieindikation war jedoch kein Einschlusskriterium der Studie ROSEWOOD. Dies spiegelt sich auch in der eingeschlossenen Patientenpopulation wider: Eine Therapieindikation durch Erfüllen mindestens eines GELF-Kriteriums lag bei Randomisierung nur bei 57 % der Patientinnen und Patienten</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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)
	<p><i>vor. Damit ist bei einem relevanten Anteil der Studienpopulation die Therapieindikation fraglich. Diese Patientinnen und Patienten wären potenziell nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst.“</i></p> <p><b>Position der BeiGene Germany GmbH:</b></p> <p>In der Nutzenbewertung von Zanubrutinib hinterfragt das IQWiG, ob bei allen eingeschlossenen Patienten der Studie ROSEWOOD eine Indikation für eine systemische Therapie bestand.</p> <p>Das IQWiG bezieht sich in der Nutzenbewertung hierbei auf das Vorliegen von GELF-Kriterien, welche für die Erstlinie entwickelt wurden und eine hohe Tumorlast definieren (4). Aus den Ergebnissen der zugrundeliegenden Studie von Brice et al. lässt sich allerdings nicht automatisch eine Übertragbarkeit für eine Therapieindikation bei Auftreten eines Rezidivs oder der Refraktärität ableiten. Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) können die GELF-Kriterien als Orientierungshilfe für eine Therapieindikation herangezogen werden. Es spielen aber auch die klinische Symptomatik, der klinische Verlauf sowie der Patientenwunsch eine wichtige Rolle. All</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diese Faktoren müssen entsprechend individuell abgewogen werden (5, 6).</p> <p>Der Zeitpunkt der Krankheitsprogression bzw. das Auftreten des Rezidivs stellt, als Merkmal des klinischen Verlaufs, für die Prognose des Patienten einen zentralen Faktor dar. Beispielsweise werden Patienten mit einem Rezidiv innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapieende als eine Hochrisikogruppe eingestuft (7, 8). So gilt weiterhin eine stetige oder rasche Krankheitsprogression gemäß den international anerkannten Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) als Indikation für den Beginn einer Behandlung des r/r FL (9). In der Studie ROSEWOOD wurde, neben den GELF-Kriterien, auch der Status der Krankheitsprogression innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der letzten Therapielinie erhoben, welche die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten aufwies (10).</p> <p>Ferner haben Patienten im Anwendungsgebiet von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in der Studie ROSEWOOD mindestens zwei und oft auch mehr als drei Vortherapien erhalten. Durch den typischerweise indolenten und somit langjährigen Verlauf kennen sie ihre Erkrankung entsprechend sehr gut. Die Gewissheit</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein weiteres Rezidiv oder ein erneutes und insbesondere frühes Therapieversagen zu erfahren, kann einen erheblichen Leidensdruck auslösen. Dieser Leidensdruck wiederum kann bei den Patienten den Wunsch nach einer weiteren, möglichst zeitnahen Folgetherapie bestärken (11, 12).</p> <p>Zusammenfassend basiert eine Therapieindikation auf unterschiedlichen Faktoren, wie der Tumorlast, der klinischen Symptomatik, dem klinischen Verlauf sowie dem Patientenwunsch, die alle patientenindividuell berücksichtigt und abgewogen werden müssen. Zudem können die GELF-Kriterien als Orientierungshilfe dienen, jedoch wurden diese für die Erstlinientherapie entwickelt und somit lässt sich keine automatische Übertragbarkeit auf Folgetherapien ableiten. Die BeiGene Germany GmbH sieht die in der Studie ROSEWOOD eingeschlossenen Patientenpopulation daher als therapiebedürftig an.</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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)
<p>S. II.12 Z. 1ff</p> <p>S. II.12 Z. 33 ff</p>	<p><b><u>2. Identifikation von Stammzelltransplantationen zur Herleitung der GKV-Zielpopulation</u></b></p> <p><b>Position des IQWiG:</b></p> <p><i>„Des Weiteren zieht der pU Patientinnen und Patienten in seiner Schätzung zur Größe der Zielpopulation heran, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Der G-BA geht im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die nach Einreichung des vorliegenden Dossiers erfolgte, davon aus, dass bei Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes keine Indikation für eine Stammzelltransplantation besteht. Folglich ist nicht auszuschließen, dass durch dieses Vorgehen Patientinnen und Patienten in die Schätzung des pU eingeschlossen wurden, die nicht Teil der Zielpopulation sind.“</i></p> <p>[...]</p> <p><i>„Ferner ist unklar, wie eine antineoplastische Therapie, die als Konditionierungstherapie für eine Stammzelltransplantation betrachtet wurde, von einer anschließenden neuen Arzneimitteltherapielinie abgegrenzt wurde, die innerhalb von 100 Tagen nach einer Stammzelltransplantation begonnen wurde.“</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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)
	<p><b>Position der BeiGene Germany GmbH:</b></p> <p>Für die Herleitung der Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Zielpopulation) hat die BeiGene Germany GmbH eine Krankenkassen-Datenanalyse für das vorliegende Dossier von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab durchführen lassen. Im Rahmen dieser Analyse wurden im Auswahlschritt 4 (Modul 3A, Abschnitt 3.2.4) alle relevanten Therapielinien für den gesamten Beobachtungszeitraum (01. Januar 2014 bis 31. Dezember 2022) identifiziert. Zusätzlich zur Identifizierung von Therapiealgorithmen, die auf Wirkstoffen beruhen, wurden zudem Stammzelltransplantationen anhand von Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes aus den Versorgungsdaten ermittelt (13).</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab umfasst erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben. Entsprechend mussten für die Herleitung der GKV-Zielpopulation die vorangegangenen Therapielinien ermittelt werden. Es war somit notwendig, auch etwaige Stammzelltransplantationen zu identifizierten, die Patienten vorab</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhalten haben können. Bezugnehmend auf die Nutzenbewertung des IQWiG merkt die BeiGene Germany GmbH an, dass Stammzelltransplantationen zum Zeitpunkt der Therapie mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nur eine untergeordnete Rolle spielen, da diese in der Regel ab der Zweitlinientherapie Anwendung finden. Jedoch können Patienten theoretisch auch im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Stammzelltransplantation erhalten (5, 6). Dies wird ebenfalls von der DGHO, in ihrer Stellungnahme zur schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zVT nach § 35a SGB V, bestätigt. Demnach kann die allogene Stammzelltransplantation zu den Therapieoptionen des FL nach mindestens zwei Vortherapien gehören (14). Insgesamt betrachtet ist demnach erforderlich, dass Stammzelltransplantationen auch in der Drittlinientherapie identifiziert werden müssen, um die GKV-Zielpopulation möglichst vollumfänglich abzubilden.</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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)
	<p>Weiterhin hinterfragt das IQWiG, wie bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation eine antineoplastische Therapie, die als Konditionierungstherapie für eine Stammzelltransplantation dient, von einer anschließenden neuen Arzneimitteltherapielinie abgegrenzt wurde, welche innerhalb von 100 Tagen nach einer Stammzelltransplantation begann.</p> <p>In der vorliegenden Krankenkassen-Datenanalyse wurde die Annahme getroffen, dass antineoplastische Wirkstoffe, welche in den Monaten vor oder nach einer Stammzelltherapie identifiziert worden sind, nicht als eigenständige Therapielinie verschrieben wurden. Relevante Verschreibungen dieser antineoplastischen Wirkstoffe gelten während dieses Zeitraums als Teil der Konditionierungstherapie für die Stammzelltransplantation. Entsprechend wurden die Verschreibungen 100 Tage vor oder nach der Stammzelltransplantation nicht als eigenständige Therapielinie berücksichtigt. Die zugrundeliegende Zeitspanne wurde in Zusammenarbeit mit einem klinischen Experten auf 100 Tage festgelegt, da es sich hierbei um die regelhafte Wartezeit für die</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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)
	<p>betroffenen Patienten handelt. Auch wenn die Zeitspanne in sehr seltenen Ausnahmefällen theoretisch unterschritten werden kann, stellt diese aus Sicht der BeiGene Germany GmbH einen praxisnahen Analyseansatz dar.</p> <p>Zusammenfassend sieht die BeiGene Germany GmbH daher die in der vorliegenden Krankenkassen-Datenanalyse identifizierten Stammzelltransplantationen und die zugrundeliegende Methodik als angemessen an.</p>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.12 Z. 16ff	<p><b><u>3. Beobachtungszeitraum der Krankenkassen-Datenanalyse</u></b></p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Der im Rahmen der Routinedatenanalyse verwendete Zeitraum von 8 Jahren zur Identifizierung der Patientengruppe mit <math>\geq 2</math> Vortherapien führt zu Unsicherheit und einer tendenziellen Unterschätzung der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation: Bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL sind in der Regel mehrere Therapielinien einer systemischen Therapie notwendig. Aus der Literatur ist ersichtlich, dass mit jeder zusätzlichen Therapielinie die generelle Überlebenszeit und die Zeit bis zum Progress bei Patientinnen und Patienten mit FL sinkt [10,11]. So betragen das mediane Überleben bzw. die Zeit bis zum Progress nach der 2. Therapielinie 11,7 Jahre bzw. 1,5 Jahre und nach der 3. Therapielinie nur noch 8,8 Jahre bzw. 1,1 Jahre [11]. Zusammenfassend scheint die Zeit bis zur Krankheitsprogression und damit bis zu Beginn einer neuen Therapielinie mit zunehmender</i></p>	<p><b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich beispielsweise aus der Länge des Beobachtungszeitraums, durch Unklarheiten bei der Definition der spezifischen Therapien des Follikulären Lymphoms und aus fehlenden Angaben zu Häufigkeiten der einzelnen Therapien ergeben.</p> <p>In vorangegangenen Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet zu Mosenutuzumab<sup>1</sup> und Tisagenlecleucel<sup>2</sup> wurden Herleitungen der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet letztmalig bewertet. Dabei wurde die Schätzung aus dem Verfahren</p>

<sup>1</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab \(Follikuläres Lymphom, nach  \$\geq 2\$  Vortherapien\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de/nutzenbewertungsverfahren-zum-wirkstoff-mosunetuzumab-follikulaeres-lymphom-nach-2-vortherapien)

<sup>2</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel \(Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de/nutzenbewertungsverfahren-zum-wirkstoff-tisagenlecleucel-neues-anwendungsgebiet-follikulaeres-lymphom-vorbehandelte-patienten)

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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)
	<p><i>Anzahl der Therapielinien zu sinken. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass durch den verwendeten Betrachtungszeitraum von 8 Jahren ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL, die <math>\geq 2</math> systemische Therapielinien erhalten haben, identifiziert wurde. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten fehlen, z. B. diejenigen, die vor dem Beobachtungszeitraum bereits eine für FL spezifische Therapie und im Beobachtungszeitraum lediglich 1 Vortherapie erhielten.“</i></p> <p><b>Position der BeiGene Germany GmbH:</b></p> <p>Die für die Herleitung der GKV-Zielpopulation durchgeführte Krankenkassen-Datenanalyse umfasste den Beobachtungszeitraum vom 01. Januar 2014 bis 31. Dezember 2022 und somit insgesamt 8 Jahre. In der Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass mit dieser verwendeten Zeitspanne zumindest der Großteil der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet ermittelt wurde. Diejenigen Patienten, welche bereits vor dem verwendeten Beobachtungszeitraum eine FL-spezifische Therapie erhalten haben und lediglich eine Vortherapie im Beobachtungszeitraum erhielten, würden unter Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen medianen Gesamtüberlebenszeit und Zeit bis zur</p>	<p>zu Tisagenlecleucel<sup>6</sup> als geeignetere Annäherung erachtet. Im Vergleich zum vorliegenden Verfahren zu Zanubrutinib basierte die frühere Schätzung zu Tisagenlecleucel auf vergleichbaren Daten. Vor dem Hintergrund des längeren Beobachtungszeitraumes, der aktuelleren Daten und der detaillierteren Angaben zur Abgrenzung der Therapielinien erscheinen die Daten aus dem vorliegenden aktuellen Verfahren zu Zanubrutinib geeigneter für die Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation.</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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)
	<p>Krankheitsprogression gegebenenfalls nicht identifiziert werden können (13, 15). Die BeiGene Germany GmbH erkennt die Anmerkung des IQWiG an. Jedoch können gegenwärtig keine Abrechnungsdaten der GKV aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) abgerufen werden, die länger als 8 Jahre zurückliegen. Somit wurde in der vorliegenden Krankenkassen-Datenanalyse der längste mögliche Beobachtungszeitraum und die daraus resultierende beste verfügbare Evidenz generiert.</p> <p>Zusammenfassend sieht die BeiGene Germany GmbH unter Berücksichtigung der Datenverfügbarkeit des InGef den am längsten verfügbaren und herangezogenen Beobachtungszeitraum von 8 Jahren als die beste verfügbare Evidenz an.</p>	
S. II.18 Z. 25 ff	<p><b><u>4. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Tisagenlecleucel</u></b></p> <p><b>Position des IQWiG:</b></p> <p><i>„Bei einer ambulanten Durchführung der gemäß der Fachinformation notwendigen Screenings auf HBV, Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienzvirus (HIV) [22] sind die entsprechenden Testungen als Kosten für zusätzlich notwendige</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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)
	<p><i>GKV-Leistungen anzusetzen. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt.“</i></p> <p><b>Position der BeiGene Germany GmbH:</b></p> <p>Die BeiGene Germany GmbH folgt der Anmerkung des IQWiG und stellt in der vorliegenden Stellungnahme die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel inklusive der Kosten für die notwendigen Screenings auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienzvirus (HIV) dar.</p> <p>Die Angaben zur Behandlungsdauer, Verbrauch und Kosten von Tisagenlecleucel können dem bewertungsrelevanten Modul 3A in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.3 entnommen werden (13).</p> <p>Die Darstellung der Kosten erfolgt anhand von Daten aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2023) unter Verwendung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V sowie des EBM-Katalogs (16-18).</p> <p>Die Angaben zu den angepassten Kosten für die zusätzlichen GKV-Leistungen werden im Folgenden dargestellt (Tabelle-1, Tabelle-2):</p> <p>Tabelle-1: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p>	

Bezeichnung der zusätzlichen Leistung	der GKV-	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Hepatitis-B Antikörper-Status: HBc-Antikörper (GOP 32614)	HBV	1	1
Hepatitis-C Antikörper-Status: HCV-Antikörper (GOP 32618)	HCV-	1	1
HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status: HIV-1-/HIV-2-Antikörper und HIV-p24-Antigen (GOP 32575)		1	1
Prämedikation: Paracetamol		Nicht bezifferbar <sup>a</sup>	
Prämedikation: H1 Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin)		Nicht bezifferbar <sup>a</sup>	
Lymphozytendepletion: Fludarabin (intravenös (i. v.) 25 mg/m <sup>2</sup> )		1 x vor Therapiebeginn	3
Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid (i. v. 250 mg/m <sup>2</sup> )		1 x vor Therapiebeginn	3
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung		1 x pro Gabe	6

	<p>a: In der Fachinformation von Tisagenlecleucel werden keine konkreten Informationen zu Dosierungsempfehlungen gegeben, weshalb die Anzahl notwendiger GKV-Leistungen nicht bezifferbar ist.</p>	
	<p>Tabelle-2: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten</p>	

Bezeichnung zusätzlicher Leistung	der GKV-	Kosten Leistung/Packung pro	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr mit Verwurf
Hepatitis-B Antikörper-Status: HBc-Antikörper (GOP 32614)	HBV	5,90 €	5,90 €
Hepatitis-C Antikörper-Status: HCV-Antikörper (GOP 32618)	HCV-	9,80 €	9,80 €
HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status: HIV-1-/HIV-2-Antikörper und HIV-p24-Antigen (GOP 32575)		4,45 €	4,45 €
Prämedikation: Paracetamol		Nicht bezifferbar <sup>a</sup>	
Prämedikation: H1 Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin)		Nicht bezifferbar <sup>a</sup>	
Lymphozytendepletion: Fludarabin (i. v. 25 mg/m <sup>2</sup> )		111,45 €	334,35 €
Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid i. v. 250 mg/m <sup>2</sup> )		19,96 €	59,88 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung <sup>b</sup>		100,00 €	600,00 €
<b>Summe:</b>		<b>1.014,38 €</b>	

Stellungnehmer: BeiGene Germany 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)
	<p>a: In der Fachinformation von Tisagenlecleucel werden keine konkreten Informationen zu Dosierungsempfehlungen gegeben, weshalb die Kosten notwendiger GKV-Leistungen nicht bezifferbar sind. b: Die Kosten zur Herstellung einer Infusionslösung haben sich auf 100,00 € erhöht (19).</p> <p>Basierend auf den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 1.014,38 € und den jährlichen Wirkstoffkosten in Höhe von 239.000,00 €, ergeben sich pro Patient <b>240.014,38 €</b> Jahrestherapiekosten für Tisagenlecleucel.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. European Commission (EC). COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 15.11.2023 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2021)8595(final) for "Brukinsa - zanubrutinib", a medicinal product for human use. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zanubrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert/refraktär). 2023.
4. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997;15(3):1110-1117.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. 2020.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Follikuläres Lymphom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2023.
7. Fowler N. Follicular Lymphoma Current Management and Novel Approaches: Current Management and Novel Approaches. 2020.
8. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. Oncol Ther. 2021;9(2):329-346.
9. National Comprehensive Cancer Network<sup>®</sup> (NCCN<sup>®</sup>). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) B-Cell Lymphomas Version 5.2023. 2023.
10. BeiGene Germany GmbH. Modul 4A - Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben: 2023. Aufgerufen am: 27.03.2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1039/>.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) DKeVD, Stiftung Deutsche Krebshilfe,. Patientenleitlinie Follikuläres Lymphom - Eine Leitlinie für Patienten zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2021.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Mosunetuzumab (D-825). 2022.
13. BeiGene Germany GmbH. Modul 3A - Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben: 2023. Aufgerufen am: 27.03.2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1039/>.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO). 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-276-z Zanubrutinib. 2023.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Zanubrutinib (follikuläres Lymphom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Projekt: A23-130 Version: 1.0. 2024.
16. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). 2022.
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand 4.Quartal 2023. 2023.
18. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0 (Stand: 15.10.2023). 2023.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten). 2022.

## 5.2 Stellungnahme Prof. Dr. Kai Hübel, Universitätsklinikum Köln

Datum	23. März 2024
Stellungnahme zu	Zanubrutinib + Obinutuzumab beim folliculären Lymphom
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Kai Hübel, Universitätsklinikum Köln</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kai Hübel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets aufgrund eines fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf oder eine hohe Tumorlast (z. B. nach den Kriterien der Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires [GELF]), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie nicht in Betracht kommt. (S. 23)</i></p> <p>Anmerkung: Die sogenannten GELF-Kriterien wurden für die Erstlinie entwickelt (vergl. Literatur 1) und sind somit streng genommen nicht auf die Rezidivsituation übertragbar. Die Anwendung im Rezidiv wird zwar häufig vorgenommen, daraus ist jedoch keinesfalls zu schließen, dass Patienten ohne Vorliegen von GELF-Kriterien keinen Behandlungsbedarf haben.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kai Hübel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 41	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><i>Zur Schätzung der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit FL ist anzumerken, dass der hierfür u. a. herangezogene ICD-10-GM-Code C82 (Follikuläres Lymphom) grundsätzlich auch ICD-10-GM-Codes umfasst, die außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes liegen (z. B. C82.4 [Follikuläres Lymphom Grad IIIb]).</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Auswertung beschränkte sich auf die ICD10-GM-Codes C82.0, C82.1 und C82.3 innerhalb der Gruppe C82. C82 ohne Subgruppe kann nicht codiert werden. Patienten mit ICD-10-GM-Code C82.4 wurde nicht erfasst.</p>	<p><b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich beispielsweise aus der Länge des Beobachtungszeitraums, durch Unklarheiten bei der Definition der spezifischen Therapien des Follikulären Lymphoms und aus fehlenden Angaben zu Häufigkeiten der einzelnen Therapien ergeben.</p> <p>In vorangegangenen Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet zu Mosenutuzumab<sup>1</sup> und Tisagenlecleucel<sup>2</sup> wurden Herleitungen der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet letztmalig bewertet. Dabei wurde die Schätzung aus dem Verfahren</p>

<sup>1</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab \(Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)

<sup>2</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel \(Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kai Hübel

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)
		zu Tisagenlecleucel <sup>6</sup> als geeignetere Annäherung erachtet. Im Vergleich zum vorliegenden Verfahren zu Zanubrutinib basierte die frühere Schätzung zu Tisagenlecleucel auf vergleichbaren Daten. Vor dem Hintergrund des längeren Beobachtungszeitraumes, der aktuelleren Daten und der detaillierteren Angaben zur Abgrenzung der Therapielinien erscheinen die Daten aus dem vorliegenden aktuellen Verfahren zu Zanubrutinib geeigneter für die Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation.
Seite 42	<p><i>Des Weiteren zieht der pU Patientinnen und Patienten in seiner Schätzung zur Größe der Zielpopulation heran, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Der G-BA geht im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die nach Einreichung des vorliegenden Dossiers erfolgte, davon aus, dass bei Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes keine Indikation für eine Stammzelltransplantation besteht.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die autologe Stammzelltransplantation wird bei ausgewählten Patienten im ersten Rezidiv eingesetzt (z. B. bei Frührezidiven). Ein Ausschluss dieser Patienten würde einen Teil der Zielpopulation ausschließen.</p>	<p><b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich beispielsweise aus der Länge des Beobachtungszeitraums, durch Unklarheiten bei der Definition der spezifischen Therapien des Follikulären Lymphoms und aus fehlenden Angaben zu Häufigkeiten der einzelnen Therapien ergeben.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kai Hübel

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)
		In vorangegangenen Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet zu Mosenutuzumab <sup>3</sup> und Tisagenlecleucel <sup>4</sup> wurden Herleitungen der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet letztmalig bewertet. Dabei wurde die Schätzung aus dem Verfahren zu Tisagenlecleucel <sup>6</sup> als geeignetere Annäherung erachtet. Im Vergleich zum vorliegenden Verfahren zu Zanubrutinib basierte die frühere Schätzung zu Tisagenlecleucel auf vergleichbaren Daten. Vor dem Hintergrund des längeren Beobachtungszeitraumes, der aktuelleren Daten und der detaillierteren Angaben zur Abgrenzung der Therapielinien erscheinen die Daten aus dem vorliegenden aktuellen Verfahren zu Zanubrutinib geeigneter für die Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation.

<sup>3</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab \(Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)

<sup>4</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel \(Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#)

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kai Hübel

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)
Seite 42	<p><i>Ferner ist unklar, wie eine antineoplastische Therapie, die als Konditionierungstherapie für eine Stammzelltransplantation betrachtet wurde, von einer anschließenden neuen Arzneimitteltherapielinie abgegrenzt wurde, die innerhalb von 100 Tagen nach einer Stammzelltransplantation begonnen wurde.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine neue Therapielinie wurde durch den Einsatz eines neuen Wirkstoffs bzw. neuer Wirkstoffe definiert.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## **Literaturverzeichnis**

1. Brice, P., et al., Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol, 1997. 15(3): p. 1110-7.

### 5.3 Stellungnahme Regeneron GmbH

Datum	26. März 2024
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Brukinsa®), Follikuläres Lymphom (FL), nach $\geq 2$ Vortherapien 2023-12-15-D-1002
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 15. März 2024 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (follikuläres Lymphom [FL], nach <math>\geq 2</math> Vortherapien) auf der Website des G-BA unter der Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1002 veröffentlicht.</p> <p>Die Regeneron GmbH entwickelt im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären FL 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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt II 1.3.2, Seite II. 11 f.	<p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG weist in seiner Bewertung zum Vorgehen des pU bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation darauf hin, dass das Vorgehen des pU aus methodischen Gründen nicht vollständig nachvollziehbar sei. Hierbei gibt das IQWiG u. a. an, dass der pU Patienten zur Schätzung der Größe der Zielpopulation heranzieht, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Der G-BA gehe jedoch im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) davon aus, dass bei Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets keine Indikation für eine Stammzelltransplantation bestehe. Folglich sei nicht auszuschließen, dass durch das Vorgehen des pU Patienten in die Schätzung eingeschlossen wurden, die nicht Teil der Zielpopulation sind.</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p>	<p><b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich beispielsweise aus der Länge des Beobachtungszeitraums, durch Unklarheiten bei der Definition der spezifischen Therapien des Follikulären Lymphoms und aus fehlenden Angaben zu Häufigkeiten der einzelnen Therapien ergeben.</p> <p>In vorangegangenen Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet zu Mosenutuzumab<sup>1</sup> und Tisagenlecleucel<sup>2</sup> wurden Herleitungen der GKV-Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet</p>

<sup>1</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab \(Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de/nutzenbewertungsverfahren-zum-wirkstoff-mosunetuzumab-follikulaeres-lymphom-nach-2-vortherapien)

<sup>2</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel \(Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de/nutzenbewertungsverfahren-zum-wirkstoff-tisagenlecleucel-neues-anwendungsgebiet-follikulaeres-lymphom-vorbehandelte-patienten)

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)
	<p>Nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen, die für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären FL prinzipiell infrage kommen, umfassen die autologe oder allogene Stammzelltransplantation.</p> <p>Beim rezidivierten oder refraktären FL ab der 3. Therapielinie kommt die Stammzelltransplantation in der Regel nicht in Betracht und ist damit nicht Bestandteil der zVT. Davon unberührt kann eine Indikation für eine Stammzelltransplantation für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in vorangegangenen Therapielinien bestanden haben [1-3]. Die vom IQWiG zitierte Aussage des G-BA, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet vom Nichtvorliegen einer Indikation für eine Stammzelltransplantation ausgegangen wird, erstreckt sich aus Sicht von Regeneron nicht auf die Behandlung in früheren Therapielinien, in denen durchaus eine Indikation für eine Stammzelltransplantation bestehen konnte. Aus diesen Gründen können aus Sicht von Regeneron Patienten, die eine Stammzelltransplantation als Vortherapie oder in Einzelfällen auch als Indextherapie erhalten haben, zur Herleitung der GKV-Zielpopulation berücksichtigt werden.</p>	<p>letztmalig bewertet. Dabei wurde die Schätzung aus dem Verfahren zu Tisagenlecleucel<sup>6</sup> als geeignetere Annäherung erachtet. Im Vergleich zum vorliegenden Verfahren zu Zanubrutinib basierte die frühere Schätzung zu Tisagenlecleucel auf vergleichbaren Daten. Vor dem Hintergrund des längeren Beobachtungszeitraumes, der aktuelleren Daten und der detaillierteren Angaben zur Abgrenzung der Therapielinien erscheinen die Daten aus dem vorliegenden aktuellen Verfahren zu Zanubrutinib geeigneter für die Abschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2023): Onkopedia-Leitlinien: Follikuläres Lymphom. [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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: follikuläres Lymphom, nach  $\geq 3$  Vortherapien). [Zugriff: 22.03.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10060/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagene-Ciloleucel\\_D-889\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10060/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-889_TrG.pdf).
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL. [Zugriff: 22.03.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI\\_S3\\_Follikulaeres\\_Lymphom\\_2020-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf).

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

Datum	3. April 2024
Stellungnahme zu	Zanubrutinib / Brukinsa
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)
<p><b>Anmerkung: Patientenrelevanz des Tumoransprechens</b></p> <p>Nach Überzeugung von Bristol Myers Squibb ist das Tumoransprechen in der Indikation follikuläres Lymphom (FL) als patientenrelevant zu betrachten.</p> <p>Beim klassischen follikulären Lymphom (cFL) handelt es sich trotz der in den vergangenen Jahren erzielten Fortschritte in der Behandlung, um eine meist unheilbare Erkrankung, die bei einer gewissen Patientenpopulation nach wie vor auch tödlich verlaufen kann. Die Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens nehmen im cFL im Verlauf der Erkrankung mit jeder Therapielinie weiter ab, was mit einer zunehmend schlechteren Prognose und sinkenden Lebensqualität einhergeht und die Patient:innen sowohl körperlich als auch psychisch belastet [1; 2].</p> <p>Das Ausbleiben eines Ansprechens bedeutet für Patient:innen mit cFL, die bereits mehrfach rezidiert bzw. refraktär sind, ein weiteres Scheitern eines Therapieversuchs. Ein komplettes Ansprechen (Complete Response; CR) bedeutet hingegen die Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung und gilt als wichtiger Prädiktor für den längerfristigen Nutzen einer Therapie für die Patient:innen [3].</p> <p>Insbesondere in späteren Therapielinien stellt das Ansprechen auf eine Therapie einen großen Behandlungserfolg dar. In Folge eines Therapieansprechens werden die krankheitsbedingten Symptome</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reduziert sowie die Lebensqualität der Patient:innen verbessert [4]. Daher hat das Ansprechen einen hohen Stellenwert für die Patient:innen.</p> <p>Aus den genannten Gründen ist das Gesamtansprechen (Overall Response Rate; ORR) und insbesondere auch das Erreichen eines CR als patientenrelevant zu erachten und sollte zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p><b>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)</b></p> <p>I. Nach Überzeugung von Bristol Myers Squibb handelt es sich beim PFS in der Indikation folliculäres Lymphom (FL) um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>II. Das PFS wird im gesamten Feld der Onkologie in klinischen Studien neben dem Ansprechen, der Heilungsrate und der Überlebensrate von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als wesentlicher Endpunkt gefordert und als relevant angesehen [5-7]. Es handelt sich beim PFS um einen kombinierten Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität, der die Ereignisse „Tod“ und „Progression“ umfasst. Das Ereignis „Tod“ ist als solches unbestritten patientenrelevant. Die Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zur Evaluierung von Krebsmedikamenten gibt zudem an, dass das PFS ein Kriterium für den Patientennutzen darstellt, wenn der Behandlungserfolg die Toxizitäts- und Toleranzprobleme ausgleicht [5]. Da das PFS objektiv den direkten Einfluss der Therapie auf den</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsverlauf misst, handelt sich um einen wichtigen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Krebstherapie.</p> <p>Die Diagnose einer fortschreitenden Erkrankung ist für viele Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen ein psychisch sehr belastendes Ereignis, welches direkte Folgen für den Alltag und die weitere Behandlung mit sich zieht. So bestätigte eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004, dass die größte Angst vieler Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen das Fortschreiten der Krankheit ist [8]. Eine Studie von Dabisch et al. aus dem Jahr 2014 stützt zudem den von Patient:innen empfundenen positiven psychologischen Einfluss eines verlängerten PFS und zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem PFS und der Lebensqualität bzw. einem verbesserten Gesundheitszustand gibt [9].</p> <p>Zudem ist es bei der Behandlung des cFL ein Therapieziel, eine Krankheitsprogression und somit potentielle Folgetherapien so weit wie möglich hinauszuzögern und den Patient:innen somit eine möglichst lange therapiefreie Zeit zu ermöglichen. Der Endpunkt PFS gibt Auskunft über den Zeitpunkt des Auftretens eines Progresses und lässt somit früher Aussagen über die Wirksamkeit einer Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu als das Gesamtüberleben [10]. Da der Endpunkt PFS prognostisch für den weiteren Krankheitsverlauf der Patient:innen ist, wird das PFS im vorliegen Anwendungsgebiet als sehr relevant für die Patient:innen eingestuft [11].</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Verlängerung des PFS einen direkten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und das Überleben</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hat und aufgrund der direkten Betroffenheit der Patient:innen als patientenrelevant eingestuft werden kann.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.5	<p><b>Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA legt im vorliegenden Anwendungsgebiet von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,</li> <li>• Lenalidomid + Rituximab,</li> <li>• Rituximab Monotherapie,</li> <li>• Mosunetuzumab,</li> <li>• Tisagenlecleucel</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.</p> <p>BMS weist darauf hin, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet inzwischen der bereits zugelassene bispezifische Antikörper Mosunetuzumab und die CAR-T-Zelltherapien (Tisagenlecleucel ab</p>	<p><b>Aus 2.1.2 (zweckmäßige Vergleichstherapie) der TG:</b></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab- Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,</li> <li>- Lenalidomid + Rituximab,</li> <li>- Rituximab Monotherapie,</li> <li>- Mosunetuzumab,</li> <li>- Tisagenlecleucel</li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der 3. Therapielinie sowie Axicabtagen-Ciloleucel ab der 4. Therapielinie) die Therapien der Wahl für die Behandlung von Patient:innen nach zwei oder mehr Vortherapien darstellen [12].</p> <p>Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Bestimmung der zVT von Zanubrutinib auf, dass die Ergebnisse mit Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel ermutigend seien und sehr vielversprechende Optionen für Patient:innen darstellten, die bereits Chemoimmuntherapien erhalten haben und mit konventionellen Therapeutika häufig nicht mehr in Remission zu bringen sind. Entsprechend seien gemäß AkdÄ seit der Zulassung von Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet – insbesondere mit kurzer Remissionsdauer nach Chemoimmuntherapie – vermehrt mit diesen beiden Produkten behandelt worden. Die AkdÄ kommt zu dem Fazit, dass die Ergebnisse mit Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel ermutigend seien und sehr vielversprechende Optionen für Patient:innen, die bereits Chemoimmuntherapien erhalten haben und mit konventionellen</p>	<p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegen schriftliche Äußerungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vor.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

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>Therapeutika häufig nicht mehr in Remission zu bringen sind, darstellen [13].</p> <p>Chemoimmuntherapien hingegen spielen ab der dritten Therapielinie inzwischen nur noch eine untergeordnete Rolle. Chemoimmuntherapien wurden insbesondere vor der Zulassung der Immuntherapien eingesetzt. In den späten Therapielinien zeigen diese allerdings nur noch eine sehr geringe Wirksamkeit und führten nur kurzzeitig zu einer Remission, verbunden mit einer deutlichen kumulativen Toxizität. Entsprechend dem Krankheits- und Therapieverlauf hat sich durch die Zulassung von Mosunetuzumab und den CAR-T-Zellen der Therapiealgorithmus geändert und viele Patient:innen erhalten inzwischen nicht eine erneute Chemoimmuntherapie, sondern eine T-Zell-basierte Immuntherapie [12; 13].</p> <p>Eine Therapie mit Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie ist gemäß der deutschen Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) eine Therapieoption im ersten Rezidiv, ist jedoch ab dem zweiten Rezidiv nicht mehr empfohlen [7]. Ebenso wird in der mündlichen Anhörung zu Axicabtagen-Ciloleucel in der Indikation follikuläres Lymphom von Vertretern der</p>	<p>Zunächst wird darauf hingewiesen, dass unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen wird, dass Zanubrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. Diese Subendität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue WHO-Klassifikation 2022 zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab.</p> <p>Zudem wird angenommen, dass für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch &amp; Wait“) nicht in Betracht kommt.</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>medizinischen Fachgesellschaften aufgeführt, dass diese Therapieoption in der dritten bzw. vierten Linie keine vernünftige Option mehr darstellt [12].</p> <p>Eine Rituximab Monotherapie ist nur bei sehr wenigen Patient:innen eine Option, wenn ein palliativer Ansatz im Vordergrund steht, d.h. bei älteren bzw. komorbiden Patient:innen [12].</p> <p>Eine Therapie mit Rituximab in Kombination mit Lenalidomid ist eine Option bei Patient:innen, die nach einer Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind, spielt jedoch in späteren Therapielinien keine große Rolle mehr [7; 12; 14].</p>	<p>Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem folliculären Lymphom lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein einheitlicher Behandlungsstandard ableiten. Die S3-Leitlinie verweist auf eine patientenindividuelle Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand bei der Wahl der Therapie eine besondere Rolle spielen.</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach Chemoimmuntherapie sollte gemäß S3-Leitlinie erneut eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Weiterhin geht aus der Leitlinie hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem folliculärem Lymphom eingesetzt werden sollen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, die einzige zugelassene Chemoimmuntherapie dar. Vor diesem Hintergrund wird Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, als</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>Therapieoption für die patientenindividuelle Therapie bestimmt.</p> <p>Entsprechend der S3-Leitlinie kann in der rezidierten Therapiesituation insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden.</p> <p>Eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Rituximab kann entsprechend der S3-Leitlinie vor allem bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach einer Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind.</p> <p>Entsprechend der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften stellen Behandlungen mit CAR-T-Zelltherapien sowie dem bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab relevante Behandlungsoptionen in der Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms dar. Für die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) und für den bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) wurde im Rahmen von Orphan-Drug-Bewertungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die</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>Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2028 befristet.</p> <p>In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers werden Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt.</p> <p>Darüber hinaus werden die Chemotherapieregime CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) und MCP (Mitoxantron, Chlorambucin, Prednison), jeweils in Kombination mit Rituximab, bzw. bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie in Kombination mit Obinutuzumab, von der S3-Leitlinie empfohlen. Diese Chemotherapieregime sind jedoch in Kombination mit Rituximab bzw. Obinutuzumab nicht zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel ging aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung</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>eingesetzt worden sind<sup>1</sup>. Diese Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien werden daher nicht als Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Weiterhin stellt die Chemoimmuntherapie mit FCM-R (Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab) entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe, wie beispielsweise dem folliculären Lymphom Grad 1 oder 2, eine verordnungsfähige Therapieoption dar.</p> <p>Eine Fludarabin-haltige Chemoimmuntherapie wird von der S3-Leitlinie jedoch nur für Patientinnen und Patienten empfohlen, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt wurden. Zudem geht aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel hervor, dass Fludarabin im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Einzelfällen eingesetzt wird. Vor diesem Hintergrund wird</p>

<sup>1</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel \(Neues Anwendungsgebiet: folliculäres Lymphom, nach ≥ 3 Vortherapien\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de)

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>FCM-R nicht als geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet.</p> <p>Weiterhin kommen entsprechend ihres Zulassungsstatus die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und Cyclophosphamid, jeweils als Monotherapie, grundsätzlich in Betracht. Für diese Monotherapien lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch keine Empfehlung ableiten, weshalb sie keine geeigneten Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie darstellen.</p> <p>Außerdem sind die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Idelalisib wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. März 2015 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt, da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind. Aus der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften geht hervor, dass Idelalisib aufgrund seines Nebenwirkungsprofils, insbesondere Infektionen und Virämien, erst in späteren Therapielinien empfohlen wird.</p> <p>Für Duvelisib wurde mit Beschluss vom 21. Juli 2022 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Das Arzneimittel ist zudem in Deutschland nicht im Handel.</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>Idelasisib und Duvelisib kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Darüber hinaus sind im vorliegenden Anwendungsgebiet auch die Wirkstoffe Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxtexan sowie Interferon alfa-2a zugelassen. Diese Wirkstoffe sind in Deutschland nicht im Handel und kommen daher ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel steht eine weitere, für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 wurde für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch vor dem Hintergrund, dass mit Tisagenlecleucel bereits eine CAR-T-Zelltherapie mit konkreter Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss aufgenommen.</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>Zusammenfassend lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet kein einheitlicher Behandlungsstandard definieren. Entsprechend der S3-Leitlinie sowie der schriftlichen Äußerungen der Fachgesellschaften wird die Therapieentscheidung anhand patientenindividueller Kriterien wie Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten getroffen. Daher wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Der Zusatznutzen soll gegenüber mehreren Therapieoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht, nachgewiesen werden; in der Regel soll dies im Rahmen einer Multi-Komparator-Studie erfolgen.</p>

## Literaturverzeichnis

- 1\_Link BK, Day BM, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR, et al. (2019): Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol.* 2019;184(4):660- 3.
- 2\_ Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. (2019): Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2019;184(5):753-9.
- 3\_Bruna R, Benedetti F, Boccomini C, Patti C, Barbui AM, Pulsoni A, et al. (2019): Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-III trial. *Haematologica;* 104(11):2241-8.
- 4\_Victorson D, Soni M, Cella D. (2006): Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer.* 2006;106(3):494-504.
- 5\_European Medicines Agency (EMA) (2019): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Stand: 05. Januar 2019. [Zugriff: 22.06.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf).
- 6\_Food and Drug Administration (FDA) (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry [Zugriff: 30.09.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
- 7\_Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2023): Follikuläres Lymphom: Leitlinie. Stand: April 2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
- 8\_Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. (2004): Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer;* 91(3):504-11.
- 9\_Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. (2014): Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Economics Review;* 4(1):2.
- 10\_Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. (2007): Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-586
- 11\_Murakami S, Kato H, Higuchi Y, Yamamoto K, Yamamoto H, Saito T, et al. (2016): Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. *Ann Hematol.* 2016;95(8):1259-69.

12\_ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V - hier: Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (D-889). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06\\_Wortprotokoll\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-889.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf).

13\_ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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-276-z Zanubrutinib. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7296/2023-12-15\\_Informationen-zVT\\_Zanubrutinib\\_D-1002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7296/2023-12-15_Informationen-zVT_Zanubrutinib_D-1002.pdf).

14\_ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand: Juni 2020. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Follikulaeres\\_Lymphom/LL\\_Foll\\_Lymphom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Follikulaeres_Lymphom/LL_Foll_Lymphom_Langversion_1.0.pdf).

## 5.5 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	04. April 2024
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Brukinsa®) in Kombination mit Obinutuzumab
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>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.03.2024 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Dossierbewertung für Zanubrutinib (Brukinsa<sup>®</sup>) in Kombination mit Obinutuzumab veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1747) (1).</p> <p>Die Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht Nr. 1747 bezieht sich auf das Anwendungsgebiet des rezidivierten oder refraktären (r/r) follikulären Lymphoms bei Erwachsenen nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie.</p> <p>Der G-BA hat für diese Nutzenbewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie folgt definiert:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,</li><li>- Lenalidomid + Rituximab,</li><li>- Rituximab Monotherapie,</li><li>- Mosunetuzumab,</li><li>- Tisagenlecleucel</li></ul> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.</p> <p>Im Dossier wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zur Ableitung des Zusatznutzen die pivotale ROSEWOOD Studie herangezogen, welche auch der Zulassung zugrunde liegt. Es handelt sich hierbei um</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

<p>eine laufende, offene, randomisierte Phase-II-Studie, in der Zanubrutinib + Obinutuzumab mit Obinutuzumab als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien verglichen wird. Insgesamt wurden in die Studie 217 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert (145 in den Interventions- und 72 in den Vergleichsarm). Der primäre Endpunkt der Studie ist das Gesamtansprechen.</p> <p>Das IQWiG kommt im Rahmen der Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass basierend auf der ROSEWOOD Studie keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der vom G-BA definierten zVT vorliegen. Basierend darauf sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen als nicht belegt an (1).</p> <p>AbbVie möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiGs insbesondere hinsichtlich der durch den G-BA festgelegten zVT Stellung nehmen.</p>	
<p><b>Position von AbbVie:</b></p> <p><b>Die vom G-BA für die IQWiG Nutzenbewertung definierte zVT schließt nicht alle relevanten Optionen für eine patientenindividuelle Therapie entsprechend der vorherrschenden Versorgungssituation ein</b></p> <p>Im Indikationsgebiet Follikuläres Lymphom sinkt die Prognose mit jedem Rezidiv und ist dementsprechend nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie besonders eingeschränkt (2). In den vergangenen Jahren sind verschiedene innovative Therapieoptionen besonders für diese mehrfach rezidierten und teilweise doppelrefraktären Patientinnen und Patienten entwickelt und erfolgreich eingeführt worden. Entsprechend der jeweiligen Zulassung kommt für das Anwendungsgebiet von Zanubrutinib (Brukinsa®) in Kombination mit Obinutuzumab als weitere Therapieoption neben den oben aufgeführten Optionen für die zVT nach drei oder mehr Linien systemischer Therapie ebenfalls die CAR-(Chimärer Antigenrezeptor)-T-Zelltherapie Axicabtagen Ciloleucel infrage (3). Diese innovative Therapieoption</p>	<p><b>Aus 2.1.2 (zweckmäßige Vergleichstherapie) der TG:</b></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom der Grade 1 bis 3a, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab- Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,</li> <li>- Lenalidomid + Rituximab,</li> <li>- Rituximab Monotherapie,</li> <li>- Mosunetuzumab,</li> </ul>

bietet Patientinnen und Patienten in dieser fortgeschrittenen Therapielinie eine weitere therapeutische Alternative.

Axicabtagen Ciloleucel stellt seit Juni 2022 als weitere zugelassene innovative Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit FL nach 3 oder mehr systemischen Therapien eine besonders in späteren Therapielinien hochwirksame Alternative zu bisherigen Behandlungsoptionen dar (3).

In der Zulassungsstudie ZUMA-5 wurde in einem Kollektiv von stark vorbehandelten Patientinnen und Patienten eine gute Wirksamkeit nachgewiesen. Unter Berücksichtigung der klinischen Daten von Axicabtagen Ciloleucel, sowie den Leitlinienempfehlung für das vorliegende Anwendungsgebiet sollte diese Therapieoption im Rahmen einer Patienten-individuellen Therapie berücksichtigt werden (4,5).

Darüber hinaus bestärkt die Stellungnahme der Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung des Verfahrens zu Axicabtagen Ciloleucel vom 6. November 2023 dass insbesondere Immuntherapien eine entscheidende Rolle spielen in der Drittlinie+. Laut der Vertretung der Fachgesellschaften bieten diese Immuntherapien, zu denen neben CAR-T-Zelltherapien auch die bispezifischen Antikörper subsummiert werden, in diesen späten Therapielinien die Aussicht auf eine langanhaltende Remission und hohe Ansprechraten, insbesondere bei starkvorbehandelten Patienten mit teilweise stark eingeschränktem Gesundheitszustand (6).

Für eine Therapieentscheidung, die aufgrund des heterogen vorbehandelten Patientenkollektivs in diesen späten Therapielinien patientenindividuell getroffen wird, sollten aus Sicht von AbbVie alle verfügbaren und wirksamen Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen werden, einschließlich Axicabtagen Ciloleucel. Im Hinblick auf die weiterhin begrenzt verfügbaren innovativen Therapieoptionen, sollte aus Sicht von AbbVie die Definition der zVT die Therapielandschaft in der Versorgungsrealität insbesondere in den späteren Therapielinien vollständig widerspiegeln.

- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegen schriftliche Äußerungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) vor.

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.

Zunächst wird darauf hingewiesen, dass unabhängig davon, dass das folliculäre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen wird, dass Zanubrutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten folliculären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. Diese

Aus den oben aufgeführten Gründen sieht AbbVie eine Änderung der zVT im Rahmen der Beschlussfassung für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab mit einer Aufnahme von Axicabtagen Ciloleucel als Option für Patienten ab der vierten Therapielinie als angezeigt an.

Subendität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue WHO-Klassifikation 2022 zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab.

Zudem wird angenommen, dass für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulären Lymphom lässt sich aus der vorliegenden Evidenz kein einheitlicher Behandlungsstandard ableiten. Die S3-Leitlinie verweist auf eine patientenindividuelle Therapie, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand bei der Wahl der Therapie eine besondere Rolle spielen.

Bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach Chemoimmuntherapie sollte gemäß S3-Leitlinie erneut eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden. Weiterhin geht aus der Leitlinie hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom eingesetzt werden sollen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, die einzige zugelassene

	<p>Chemoimmuntherapie dar. Vor diesem Hintergrund wird Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, als Therapieoption für die patientenindividuelle Therapie bestimmt.</p> <p>Entsprechend der S3-Leitlinie kann in der rezidierten Therapiesituation insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden.</p> <p>Eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Rituximab kann entsprechend der S3-Leitlinie vor allem bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach einer Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind.</p> <p>Entsprechend der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften stellen Behandlungen mit CAR-T-Zelltherapien sowie dem bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab relevante Behandlungsoptionen in der Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms dar. Für die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) und für den bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) wurde im Rahmen von Orphan-Drug-Bewertungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2028 befristet.</p> <p>In Anbetracht des gesamten Evidenzkörpers werden Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt.</p>
--	--

	<p>Darüber hinaus werden die Chemotherapieregime CHOP (Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison), CVP (Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison) und MCP (Mitoxantron, Chlorambucin, Prednison), jeweils in Kombination mit Rituximab, bzw. bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie in Kombination mit Obinutuzumab, von der S3-Leitlinie empfohlen. Diese Chemotherapieregime sind jedoch in Kombination mit Rituximab bzw. Obinutuzumab nicht zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel ging aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind<sup>1</sup>. Diese Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien werden daher nicht als Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Weiterhin stellt die Chemoimmuntherapie mit FCM-R (Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab) entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe, wie beispielsweise dem folliculären Lymphom Grad 1 oder 2, eine verordnungsfähige Therapieoption dar.</p> <p>Eine Fludarabin-haltige Chemoimmuntherapie wird von der S3-Leitlinie jedoch nur für Patientinnen und Patienten empfohlen, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt</p>
--	--

---

<sup>1</sup> [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel \(Neues Anwendungsgebiet: folliculäres Lymphom, nach ≥ 3 Vortherapien\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](https://www.g-ba.de)

wurden. Zudem geht aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel hervor, dass Fludarabin im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Einzelfällen eingesetzt wird. Vor diesem Hintergrund wird FCM-R nicht als geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet.

Weiterhin kommen entsprechend ihres Zulassungsstatus die antineoplastischen Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und Cyclophosphamid, jeweils als Monotherapie, grundsätzlich in Betracht. Für diese Monotherapien lässt sich aus der vorliegenden Evidenz jedoch keine Empfehlung ableiten, weshalb sie keine geeigneten Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie darstellen.

Außerdem sind die PI3K-Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Für Idelalisib wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. März 2015 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt, da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind. Aus der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften geht hervor, dass Idelalisib aufgrund seines Nebenwirkungsprofils, insbesondere Infektionen und Virämien, erst in späteren Therapielinien empfohlen wird.

Für Duvelisib wurde mit Beschluss vom 21. Juli 2022 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Das Arzneimittel ist zudem in Deutschland nicht im Handel.

Idelalisib und Duvelisib kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Darüber hinaus sind im vorliegenden Anwendungsgebiet auch die Wirkstoffe Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxtexan sowie Interferon alfa-2a zugelassen. Diese Wirkstoffe sind in Deutschland nicht im Handel und kommen daher ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

	<p>Mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel steht eine weitere, für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Mit Beschluss vom 21. Dezember 2023 wurde für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit mindestens drei Vortherapien nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch vor dem Hintergrund, dass mit Tisagenlecleucel bereits eine CAR-T-Zelltherapie mit konkreter Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zur Verfügung steht, wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss aufgenommen.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet kein einheitlicher Behandlungsstandard definieren. Entsprechend der S3-Leitlinie sowie der schriftlichen Äußerungen der Fachgesellschaften wird die Therapieentscheidung anhand patientenindividueller Kriterien wie Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten getroffen. Daher wird eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Der Zusatznutzen soll gegenüber mehreren Therapieoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht, nachgewiesen werden; in der Regel soll dies im Rahmen einer Multi-Komparator-Studie erfolgen.</p>
--	--

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A23-130 - Zanubrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7293/2023-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Zanubrutinib\\_D-1002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7293/2023-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Zanubrutinib_D-1002.pdf). [Zugriffsdatum: 4. April 2024];
2. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era 2019. Br J Haematol. 2019;184(5):753–9.
3. Kite Pharma EU B.V. Yescarta® 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022184>. [Zugriffsdatum: 4. April 2024].
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Follikuläres Lymphom 2023. Verfügbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@_@guideline/html/index.html). [Zugriffsdatum: 4. April 2024].
5. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial 2022. Lancet Oncol. 2022;23(1):91–103.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll Mündliche Anhörung - Axicabtagen-Ciloleucel (D-889) 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06\\_Wortprotokoll\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-889.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf). [Zugriffsdatum: 4. April 2024].

## 5.6 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.04.2024
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Brukinsa)
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 15. März 2024 eine Nutzenbewertung zu Zanubrutinib (Brukinsa) von BeiGene Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Zanubrutinib ist zugelassen in Kombination mit Obinutuzumab für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom nach mindestens 2 systemischen Vortherapien. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel fest.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten gegenüber der zVT des G-BA vorlägen. Der Hersteller beansprucht im Dossier hingegen einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Zanubrutinib + Obinutuzumab gegenüber Obinutuzumab basierend auf den Ergebnissen der ROSEWOOD-Studie.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literatur:

## 5.7 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	05. April 2024
Stellungnahme zu	Zanubrutinib/Brukinsa®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer:

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

## 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)
3, 12	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Kontext der Nutzenbewertung von Zanubrutinib beim folliculären Lymphom wird Obinutuzumab (Gazyvaro®) im Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB vom 15.03.2024 als Kombinationspartner genannt und ist gleichzeitig auch Bestandteil des zu bewertenden Anwendungsgebietes von Zanubrutinib (1):</p> <p><i>BRUKINSA® wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem folliculärem Lymphom (FL) angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben</i></p> <p>Es ist sicherzustellen, dass Obinutuzumab (Gazyvaro®) nicht außerhalb dieser gemäß Zulassung benannten Kombination sowie außerhalb der weiteren zugelassenen Kombinationen als Kombinationspartner benannt wird. Es ist ebenso sicherzustellen,</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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>dass Sequenzen oder Folgetherapien nicht als Kombination eingestuft werden.</p> <p>Im Falle einer gemäß Zulassung möglichen tatsächlichen Kombination ist nur eine zeitgleiche Verordnung, maximal jedoch ein zeitlicher Abstand der Verordnungen der Kombinationstherapien von nicht länger als einem definierten Therapiezyklus (Abstand der Gaben gemäß betreffender Fachinformation) zu berücksichtigen.</p> <p>Sollte die Rechtmäßigkeit für die Erhebung eines der Kombipräparate erlöschen, ist dies dem pharmazeutischen Unternehmer des anderen Kombipräparates umgehend mitzuteilen und die Kombination aus Anlage XII/Anlage XIIIa der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zu streichen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7295/2023-12-15\\_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV\\_Zanubrutinib\\_D-1002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7295/2023-12-15_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Zanubrutinib_D-1002.pdf) [aufgerufen am: 05.04.2024].

## 5.8 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	05.04.2024
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Brukinsa®) – Vorgangsnummer 2023-12-15-D-1002
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Friesenweg 22763 Hamburg

26

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astra Zeneca

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 15.03.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Zanubrutinib (Brukinsa®) Stellung.</p> <p>Zanubrutinib wird, unter anderem, angewendet in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.</p> <p>AstraZeneca ist der Hersteller des Wirkstoffs Acalabrutinib (Calquence®), welcher ebenfalls ein Bruton-Tyrosinkinase Inhibitor ist und für die Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie, welche desgleichen zu den B-Zell Non-Hodgkin Lymphome (NHL) gehört, angewendet wird.</p> <p>Aufgrund dieser Aspekte ist AstraZeneca vom Verfahren zu Zanubrutinib betroffen.</p> <p><b>Versorgungsanteile im deutschen Versorgungsalltag</b></p> <p>Laut S3-Leitlinie „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom“<sup>1</sup> erfolgt die Auswahl der Therapie beim Rezidiv eines follikulären Lymphoms individualisiert. Die Auswahl richtet sich hierbei nach Art der Vortherapie und der Erhaltungstherapie, der Qualität des Ansprechens, der Zeit bis zum Rezidiv und dem Zeitpunkt des Rezidivs, der klinischen Symptomatik bei Rezidiv, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten sowie dem</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

*Stellungnehmer: Astra Zeneca*

<i>Allgemeine Anmerkung</i>	<i>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</i>
<p><i>Patientenwunsch – auch die spezifischen Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieverfahren müssen beachtet werden.</i></p> <p><i>Es muss abgewartet werden, wie sich die Versorgungsanteile auf die innovativen und neueren Therapieverfahren, welche in Diskrepanz zur S3-Leitlinie nicht alle Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, entwickeln werden.</i></p>	

## **Literaturverzeichnis**

<sup>1</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/> (abgerufen am: 04.04.2024)

## 5.9 Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH

Datum	<< 05 April 2024 >>
Stellungnahme zu	<< Zanubrutinib/Brukinsa Zanubrutinib - 2023-12-15-D-1002 >>
Stellungnahme von	<< <i>Ipsen Pharma GmbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen

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 15.03.2024 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Zanubrutinib, Handelsname Brukinsa®, in der folgenden Indikation [1]:</p> <p>Brukinsa® wird in Kombination mit Obinutuzumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.</p> <p>Ipsen Pharma GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung zu folgendem Thema:</p> <p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat ein Nutzendossier zu Brukinsa® vorgelegt, welches sich entsprechend der Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, bezieht.</p> <p>Die vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie erfordert eine Multi-Komparator-Studie. Der pU legte im Dossier die Studien</p>	<p>Aus 2.1.2 (zweckmäßige Vergleichstherapie) der Tragenden Gründe:</p> <p>Zu 4.</p> <p>... Zusammenfassend lässt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet kein einheitlicher Behandlungsstandard definieren. Entsprechend der S3-Leitlinie sowie der schriftlichen Äußerungen der Fachgesellschaften wird die Therapieentscheidung anhand patientenindividueller Kriterien wie Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten getroffen. Daher wird eine</p>

Stellungnehmer: Ipsen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ROSEWOOD vor, die Zanubrutinib + Obinutuzumab mit der Obinutuzumab Monotherapie vergleicht, also eine Single-Komparator-Studie.</p> <p>Das IQWiG hebt neben der Nichterfüllung der zVT den Fakt hervor, dass keine Studie vorliegt, die „eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermögliche (Multi-Komparator-Studie)“. Hierauf soll folgend eingegangen werden.</p> <p>PUs steht häufig nur die Zulassungsstudie als solide Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung im Dossier zur Verfügung, die weit vor Bekanntwerden der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie initiiert wurde. Daher ist es herausfordernd den Vorgaben des G-BA zur Umsetzung einer Multi-Komparator-Studie gerecht zu werden.</p> <p>Begrüßenswert ist in dem Fall ein pragmatischer Ansatz in der Bewertung von Single- anstatt von Multi-Komparator-Studien.</p>	<p>patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Der Zusatznutzen soll gegenüber mehreren Therapieoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht, nachgewiesen werden; in der Regel soll dies im Rahmen einer Multi-Komparator-Studie erfolgen.</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)
	Nicht zutreffend	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1747. Zanubrutinib (follikuläres Lymphom). – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7293/2023-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Zanubrutinib\\_D-1002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7293/2023-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Zanubrutinib_D-1002.pdf). [Zugriff am: 04.04.2024]

### 5.10 Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; GLA German Lymphoma Alliance

Datum	5. April 2024
Stellungnahme zu	Zanubrutinib (Burkinsa®)
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>GLA German Lymphoma Alliance</i>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Zanubrutinib (Burkinsa®) wird bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit follikulärem Lymphom durchgeführt. Zanubrutinib ist zugelassen in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem, follikulärem Lymphom (r/r FL) nach Vortherapie mit mindestens zwei vorherigen, systemischen Therapien. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>                     Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab- Erhaltungstherapie</li> <li>- Lenalidomid + Rituximab,</li> <li>- Rituximab Monotherapie,</li> <li>- Mosunetuzumab,</li> <li>- Tisagenlecleucel</li> </ul> </td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>				Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab- Erhaltungstherapie</li> <li>- Lenalidomid + Rituximab,</li> <li>- Rituximab Monotherapie,</li> <li>- Mosunetuzumab,</li> <li>- Tisagenlecleucel</li> </ul>	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																	
-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bendamustin + Obinutuzumab, mit Obinutuzumab- Erhaltungstherapie</li> <li>- Lenalidomid + Rituximab,</li> <li>- Rituximab Monotherapie,</li> <li>- Mosunetuzumab,</li> <li>- Tisagenlecleucel</li> </ul>	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die ZVT in Form einer patientenindividuellen Therapie entspricht weitgehend der Versorgung. Die Rituximab Monotherapie wird bei Pat. in gutem Allgemeinzustand in dieser Therapiesituation nicht empfohlen.</li> <li>• Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ROSEWOOD, eine randomisierte Phase-II-Studie zum Vergleich von Zanubrutinib / Obinutuzumab versus Obinutuzumab Monotherapie. Zanubrutinib wurde als Dauertherapie, die Gabe von Obinutuzumab über maximal 20 Infusionen durchgeführt.</li> <li>• Zanubrutinib / Obinutuzumab führte gegenüber der Obinutuzumab Monotherapie zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war statistisch nicht signifikant. Parameter der Lebensqualität wurden nicht verbessert.</li> <li>• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Zanubrutinib / Obinutuzumab erhöht, häufiger traten schwere Thrombozytopenien und Pneumonien auf. Die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war nicht erhöht.</li> <li>• Zanubrutinib wird in Kombination mit Obinutuzumab eingesetzt.</li> </ul> <p>- Zanubrutinib / Obinutuzumab ist eine weitere, wirksame Option bei Pat. mit r/r FL nach mindestens 2 Vortherapien. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens eines Vergleichs mit zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>- Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klassisches follikuläres Lymphom (cFL), ca. 85%,</li> <li>- follikuläres großzelliges Lymphom (FLBL) und</li> <li>- follikuläres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL).</li> </ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- Die früher übliche Graduierung wird nicht mehr empfohlen. Das folliculäre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Erkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Follikuläre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.</p> <p>- Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% pro Jahr.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie [2-4].</p> <p>Die zugrunde liegende Evidenz und die Umsetzung in die Therapieempfehlungen können folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <p>- Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie ein möglicher Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bei einem Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach Therapieende kann erneut ein präferentiell alternatives Chemotherapie-Regime erwogen werden. Tritt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Rituximab-Gabe auf, führt die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, gegenüber Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,55; Median 14,9 Monate) und zur Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,62; Median nicht erreicht) [5]. Allerdings induziert Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion, die die Wirkung von nachfolgenden Therapiekonzepten, die T-Zellfitness voraussetzen, beeinträchtigen kann.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>- Wenn Lenalidomid nicht im ersten Rezidiv eingesetzt wurde, ist es eine Option in einer späteren Therapielinie. Bei Pat. mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 20 Monate). Ein möglicher, positiver Einfluss von Lenalidomid/Rituximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht abschließend beurteilbar [6].</li><li>- Bei FL-Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist zudem seit kurzem der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab zugelassen, der in einer einarmigen Phase II Studie ein Gesamtansprechen von 80% und eine Rate kompletter Remissionen von 60% erreichte [7]. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in dieser Studie 17,9 Monate.</li><li>- In derselben Indikation ist das CAR-T Zellprodukt Tisagenlecleucel zugelassen worden. Es erzielte eine CR Rate von 69% bei einem Gesamtansprechen von 86%, das mediane PFS betrug zum Zeitpunkt der Publikation 29,5 Monate [8], in einer aktuellen Auswertung 37 Monate (ASH 2023). Auch das CAR-T Zellprodukt Axicabtagen Ciloleucel ist beim follikulären Lymphom zugelassen, aber erst nach 3 Vortherapien [9].</li><li>- Bei Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der Phosphoinositid-3-kinase (PI3K) - Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen [10]. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils wird Idelalisib erst in einer späteren Therapielinie empfohlen.</li></ul> <p>Eine allogene Transplantation spielt beim rezidivierten follikulären Lymphom nur eine nachgeordnete Rolle, ist aber eine Option [11].</p> <p>Zanubrutinib ist ein oraler niedermolekularer BTK-Inhibitor der nächsten Generation. Er bindet spezifisch, kovalent und irreversibel an die Kinase. Zanubrutinib hat eine hohe Bioverfügbarkeit mit einer Halbwertszeit von 2-4 Stunden. Es wird oral appliziert. Daten zu Zanubrutinib beim FL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>Tabelle 2: Zanubrutinib beim rezidierten / refraktären folliculären Lymphom</b>									
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	ORR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>		
ROSEWOOD [12]	FL <sup>5</sup> , ≥2 Vortherapie n	Obinutuzumab	Obinutuzumab + Zanubrutinib	217	45,8 vs 69,0 <sup>6</sup>  p = 0,0012	10,4 vs 28,0  0,50 <sup>7</sup> (0,33-0,75)  p = 0,0007	34,6 vs n.e. <sup>8</sup>  0,62 (0,35-1,07)  p = 0,0845		
<p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; <sup>3</sup> PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>5</sup> FL – folliculäres Lymphom; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für neue Therapie, Ergebnis für Kontrolle</b>; <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio für neue Therapie versus Kontrolle</b>, mit 95% Konfidenzintervall (KI); <sup>8</sup> n. e. – nicht erreicht;</p> <p>Zanubrutinib wurde im März 2024 von der FDA und im November 2023 von der EMA für Pat. mit r/r folliculärem Lymphom zugelassen.</p>									

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Zanubrutinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine, für alle Pat. gültige Standardtherapie. Das zeigen die Rückmeldungen aus der Versorgung und Daten aus Registern. und wird eindrucksvoll in der Registerstudie SCHOLAR-5 belegt. Die Therapie erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, Remissionsdauer und Krankheitsdynamik, von Komorbidität und möglichen Nebenwirkungen. Regelmäßig eingesetzte Arzneimittel- und Arzneimittelkombinationen sind in der ZVT abgebildet. Die dort aufgeführte Rituximab Monotherapie gehört aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit und des regelhaften Einsatzes im Rahmen von Vortherapien nicht zum Therapiestandard.</p>	<p>Aus 2.1.2 (zweckmäßige Vergleichstherapie) der Tragenden Gründe:</p> <p>Zu 4.</p> <p>...Entsprechend der S3-Leitlinie kann in der rezidierten Therapiesituation insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, wenn eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt ist, zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden. ...</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die randomisierte Phase-II-Studie ROSEWOOD zum Vergleich von Zanubrutinib / Obinutuzumab vs Obinutuzumab. Die Studie wurde an 83 Zentren in 17 Ländern, einschl. Deutschland, durchgeführt. Eingeschlossen wurden Pat. mit rezidiertem / refraktärem, follikulärem Lymphom, nach zwei oder mehr Therapien. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Zanubrutinib-Arms.</p> <p>Das mediane Alter der eingeschlossenen Pat. lag bei 64 Jahren. Die mediane Anzahl an Vortherapien betrug 3.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der zweite Datenschnitt erfolgt am 25. Juni 2022. Diese Daten sind Grundlage des Dossiers. Die Daten wurden in einem Peer Review Journal publiziert [12].</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b> <b>4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben</b></p> <p>In ROSEWOOD lag die mediane Gesamtüberlebenszeit im Kontrollarm bei 34,6 Monaten, der Median war im Zanubrutinib-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (Hazard Ratio: 0,62; 95%-Konfidenzintervall: 0,35-1,07). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p=0,0845).</p> <p>Eine detaillierte Aufstellung der Folgetherapien scheint im Dossier zu fehlen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b> <b>4. 3. 2. 1. Ansprechrate / progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von ROSEWOOD. Die Gesamtansprechrate unter Zanubrutinib / Obinutuzumab lag bei 69%, 39% erreichten eine komplette Remission. Im Obinutuzumab-Kontrollarm lag die Gesamtansprechrate statistisch signifikant höher bei 46% (p=0.0012), die Rate kompletter Remissionen bei 19%. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,8 Monate in beiden Studienarmen [11].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das mittlere progressionsfreie Überleben wurde von 10,4 auf 28,0 Monate statistisch signifikant verlängert (HR 0,50, 95% Konfidenzintervall: 0.33-0.75); p=0,0007).	
	<p><b>4. 3. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden in ROSEWOOD mittels EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 erhoben. In beiden Instrumenten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 3. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Eine zusammenstellende Übersicht der unerwünschten Ereignisse ist Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><b><i>Abbildung 1: Unerwünschte Ereignisse [12]</i></b></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																															
	<p><b>TABLE 3.</b> Any Grade (&gt;10% of patients) and Grade ≥3 (&gt;5% of patients) TEAEs in the Safety Population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Adverse Event</th> <th colspan="2">ZO (n = 143)</th> <th colspan="2">O (n = 71)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade, No. (%)</th> <th>Grade ≥3, No. (%)</th> <th>Any Grade, No. (%)</th> <th>Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥1 TEAE</td> <td>135 (94)</td> <td>90 (63)</td> <td>64 (90)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia<sup>a</sup></td> <td>51 (36)</td> <td>22 (15)</td> <td>17 (24)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Neutropenia<sup>b</sup></td> <td>42 (29)</td> <td>35 (24)</td> <td>20 (28)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>26 (18)</td> <td>4 (3)</td> <td>12 (17)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>22 (15)</td> <td>0 (0)</td> <td>10 (14)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>19 (13)</td> <td>0 (0)</td> <td>6 (8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>19 (13)</td> <td>0 (0)</td> <td>14 (20)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cough</td> <td>18 (13)</td> <td>0 (0)</td> <td>9 (13)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pneumonia</td> <td>17 (12)</td> <td>14 (10)</td> <td>5 (7)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Asthenia</td> <td>17 (12)</td> <td>1 (1)</td> <td>6 (8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dyspnea</td> <td>16 (11)</td> <td>3 (2)</td> <td>7 (10)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>15 (10)</td> <td>1 (1)</td> <td>4 (6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>16 (11)</td> <td>7 (5)</td> <td>7 (10)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>COVID-19</td> <td>14 (10)</td> <td>8 (6)</td> <td>7 (10)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: O, obinutuzumab; TEAE, treatment-emergent adverse event; ZO, zanubrutinib plus obinutuzumab.  <sup>a</sup>Includes thrombocytopenia and platelet count decreased.  <sup>b</sup>Includes neutropenia and neutrophil count decrease.</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Zanubrutinib / Obinutuzumab höher als unter Obinutuzumab (63 vs 48%). Häufiger in der Kombination traten schwere Thrombozytopenien und Pneumonien auf.</p>	Adverse Event	ZO (n = 143)		O (n = 71)		Any Grade, No. (%)	Grade ≥3, No. (%)	Any Grade, No. (%)	Grade	≥1 TEAE	135 (94)	90 (63)	64 (90)		Thrombocytopenia <sup>a</sup>	51 (36)	22 (15)	17 (24)		Neutropenia <sup>b</sup>	42 (29)	35 (24)	20 (28)		Diarrhea	26 (18)	4 (3)	12 (17)		Fatigue	22 (15)	0 (0)	10 (14)		Constipation	19 (13)	0 (0)	6 (8)		Pyrexia	19 (13)	0 (0)	14 (20)		Cough	18 (13)	0 (0)	9 (13)		Pneumonia	17 (12)	14 (10)	5 (7)		Asthenia	17 (12)	1 (1)	6 (8)		Dyspnea	16 (11)	3 (2)	7 (10)		Back pain	15 (10)	1 (1)	4 (6)		Anemia	16 (11)	7 (5)	7 (10)		COVID-19	14 (10)	8 (6)	7 (10)		
Adverse Event	ZO (n = 143)		O (n = 71)																																																																														
	Any Grade, No. (%)	Grade ≥3, No. (%)	Any Grade, No. (%)	Grade																																																																													
≥1 TEAE	135 (94)	90 (63)	64 (90)																																																																														
Thrombocytopenia <sup>a</sup>	51 (36)	22 (15)	17 (24)																																																																														
Neutropenia <sup>b</sup>	42 (29)	35 (24)	20 (28)																																																																														
Diarrhea	26 (18)	4 (3)	12 (17)																																																																														
Fatigue	22 (15)	0 (0)	10 (14)																																																																														
Constipation	19 (13)	0 (0)	6 (8)																																																																														
Pyrexia	19 (13)	0 (0)	14 (20)																																																																														
Cough	18 (13)	0 (0)	9 (13)																																																																														
Pneumonia	17 (12)	14 (10)	5 (7)																																																																														
Asthenia	17 (12)	1 (1)	6 (8)																																																																														
Dyspnea	16 (11)	3 (2)	7 (10)																																																																														
Back pain	15 (10)	1 (1)	4 (6)																																																																														
Anemia	16 (11)	7 (5)	7 (10)																																																																														
COVID-19	14 (10)	8 (6)	7 (10)																																																																														

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4 Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Wesentlicher Inhalt ist, dass die ZVT nicht adäquat umgesetzt wurde, weil die Kontrolltherapie (Monotherapie mit Obinutuzumab) nicht zu den ZVT zählt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Zanubrutinib wird entsprechend der Zulassung regelhaft in Kombination mit Obinutuzumab eingesetzt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Pat. mit follikulärem Lymphom haben eine Lebenserwartung, die nahe an der Normalbevölkerung liegt. Das trifft allerdings nicht auf Pat. mit frühen und wiederholten Rezidiven zu. Für diese Pat. bestand in den letzten Jahrzehnten ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf.</p> <p>Erfreulicherweise gab es in den letzten Jahren mehrere Neuzulassungen. Dazu gehören auch die Substanzklasse der CAR-T-Zellen mit Tisagenlecleucel und Axicabtagen Ciloleucel sowie die bispezifischen Antikörper mit Mosunetuzumab.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GLA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vergleichstherapie</u></p> <p>Erfreulicherweise wurde Zanubrutinib in einer randomisierten Studie getestet. Schwer nachvollziehbar ist die Wahl von Obinutuzumab Monotherapie als Kontrollarm. In einer früheren Studie hatte Obinutuzumab als Monotherapie Remissionsraten von 45% beim rezidivierten/refraktären FL erzielt, ist allerdings in dieser Indikation nicht zugelassen [13]. Das mediane Alter in ROSEWOOD lag bei 64 Jahren, relativ jung für Pat. mit r/r FL. Relevant für die Positionierung von Zanubrutinib im Therapiealgorithmus wären Vergleiche mit anderen, hochwirksamen Therapieoptionen.</p> <p><u>Toxizität</u></p> <p>Die Nebenwirkungsraten werden durch Zanubrutinib gesteigert. Nebenwirkungen wie Thrombozytopenie sind in der Regel nicht behandlungspflichtig. Die Rate an schweren Pneumonien wird durch Zanubrutinib mehr als verdoppelt. Die mit dem BTK-Inhibitor assoziierte, erhöhte Kardiotoxizität wurde in ROSEWOOD nicht beobachtet.</p> <p>- Zanubrutinib / Obinutuzumab ist eine weitere, wirksame und insgesamt gut verträgliche Option bei Pat. mit r/r FL nach mindestens 2 Vortherapien. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens eines Vergleichs mit zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, März 2023. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-033OLI\\_S3\\_Follikulaeres\\_Lymphom\\_2020-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf)
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021 Mar;32(3):298-308.
5. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1081-1093, 2016. DOI:[10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3)
6. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
7. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 23:1055-1065, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)
8. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 38:325-332, 2022. DOI: [10.1038/s41591-021-01622-0](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0)
9. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:91-103, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
10. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 370:1008-1018, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1314583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314583)
11. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 124:1733-1742, 2018. DOI: [10.1002/cncr.31264](https://doi.org/10.1002/cncr.31264)
12. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR et al.: ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 41: 5107-5117, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00775](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00775)
13. Sehn LH, Goy A, Offner FC, et al: Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 33:3467-3474, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.59.2139](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.2139)

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# Mündliche Anhörung

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

## **hier: Zanubrutinib**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. April 2024  
von 10.00 Uhr bis 10.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH:**

Herr Stolskij

Frau Reinart

Herr Grubert

Frau Menacher

Angemeldeter Teilnehmender der **Uni-Klinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Hübel

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

Herr Prof. Dr. Dreyling

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Hoster

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH:**

Frau Briswalter

Frau Dr. Rüb

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

Frau Pedrettij

Frau Dr. Yusufi

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

Herr Pütz

Frau Rossmeier

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

Frau Dr. Simon

Frau Höhne-Skouloudakis

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Merens

Frau von Hoff

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

Frau Ungewiss

Frau Stiefel

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich darf Sie heute zu unserer Anhörung recht herzlich begrüßen. Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken heute Vormittag nicht anwesend. Er musste kurzfristig zu einem Termin ins Bundesgesundheitsministerium, sodass ich Sie herzlich aus Hamburg begrüße. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses.

Unsere jetzige Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Zanubrutinib. Dieser Wirkstoff wird in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom angewendet, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben. Basis der heutigen Anhörung ist die Nutzenbewertung des IQWiG vom 13. März 2024, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer BeiGene Germany GmbH, AbbVie Deutschland, AstraZeneca GmbH, Bristol-Myers Squibb, Ipsen Pharma, Regeneron GmbH, Roche Pharma AG, die DGHO und die GLA sowie Herr Professor Hübel und schließlich der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Meine sehr geehrten Damen und Herren, wie Sie wissen, führen wir ein Wortprotokoll, sodass ich gehalten bin, die Präsenz festzustellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany müssten anwesend sein Herr Stolskij, Frau Reinart, Herr Grubert und Frau Menacher, für die Uni-Klinik Köln Herr Professor Dr. Hübel, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Dreyling und Herr Professor Dr. Wörmann, für Regeneron Frau Briswalter und Frau Dr. Rüb, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Dr. Yusufi, für AbbVie Deutschland Herr Pütz und Frau Rossmeier, für Roche Pharma Frau Dr. Simon und Frau Höhne-Skouloudakis, für AstraZeneca Frau Merens und Frau von Hoff, für Ipsen Pharma Frau Ungewiss und Frau Stiefel sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Zahn, wir sind zu dritt. Frau Professor Hoster ist auch dabei. Wir haben unseren Genderanteil deutlich angepasst, auch fachlich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. Das habe ich auf meiner Liste leider nicht verzeichnet, aber das ist sehr gut. Das halten wir im Protokoll fest.

**Frau Prof. Dr. Hoster (DGHO):** Hallo, hier ist Frau Hoster. Ich bin für die GLA und die DGHO hier.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Seien Sie herzlich willkommen, Frau Hoster. – Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, Stellung zu nehmen. Wer macht das von Ihnen?

**Herr Stolskij (BeiGene):** Das mache ich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Stolskij, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Herr Stolskij (BeiGene):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn bitte ich meine Kolleginnen und Kollegen, sich kurz selbst vorzustellen.

**Frau Reinart (BeiGene):** Schönen guten Morgen. Mein Name ist Nina Reinart, und ich arbeite in der Abteilung Medical Affairs von BeiGene. Heute bin ich verantwortlich für die Fragen zu den medizinischen Inhalten und freue mich auf den Austausch.

**Frau Menacher (BeiGene):** Guten Morgen! Mein Name ist Tina Menacher. Ich bin Teil des Market Access Teams bei BeiGene und war verantwortlich für die Dossiererstellung.

**Herr Grubert (BeiGene):** Guten Morgen! Mein Name ist Alexander Grubert. Ich bin ebenfalls in der Abteilung Market Access und heute für Fragen zu den Therapiekosten hier.

**Herr Stolskij (BeiGene):** Vielen Dank ans Team. Wie schon gesagt, mein Name ist Alexander Stolskij, und ich leite bei BeiGene den Bereich Market Access. Wie von Ihnen bereits angekündigt, besprechen wir heute Zanubrutinib, unseren BTK-Inhibitor, mit dem wir bereits zum dritten Mal innerhalb von 24 Monaten hier sind. Darauf sind wir stolz, denn mit der zuletzt erfolgten Zulassung hat Zanubrutinib das breiteste Anwendungsgebiet unter den BTK-Inhibitoren. Nach Morbus Waldenström, dem Marginalzonen-Lymphom, und der chronisch-lymphatischen Leukämie wollen wir heute über Zanubrutinib bei Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom, kurz FL, nach mindestens zwei Vortherapien sprechen.

Zanubrutinib ist der einzige BTK-Inhibitor, der in dieser Indikation eine Zulassung erhalten hat. Dementsprechend steht diesen Patientinnen und Patienten nun eine neue, zusätzliche Therapie zur Verfügung. Einige Sätze zur Krankheit und Therapie: Trotz einer Vielzahl an verfügbaren Therapieoptionen gilt das FL in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien nach wie vor als unheilbar und stellt für die Patientinnen und Patienten eine hohe Belastung dar. Das klinische Erscheinungsbild kann stark variieren. So treten bei einigen Patientinnen und Patienten im Krankheitsverlauf wenige bis keine Beschwerden auf, wohingegen andere bereits zur ersten Diagnosestellung eine hohe Symptomlast aufweisen.

Was sind die Symptome bei fortgeschrittener Erkrankung? Bei etwa 70 Prozent der Patientinnen und Patienten kommt es zur Knochenmarkinfiltration der malignen B-Lymphozyten mit daraus resultierender Anämie, verstärkter Müdigkeit sowie reduzierter Leistungsfähigkeit. Bei etwa 20 Prozent der Patientinnen und Patienten werden typische B-Symptome in Form von unerklärlichem Fieber, unerklärlichem Nachtschweiß und ungewolltem Gewichtsverlust beobachtet. Darüber hinaus kann das FL auch in ein aggressives Lymphom transformieren.

Wenn keine Heilung möglich ist, stellt sich die Frage, was in einer späteren Therapielinie das Ziel ist. Das FL ist durch ein langsames, aber dennoch stetig progredientes Wachstum gekennzeichnet. Eine optimierte Standardtherapie für das FL muss insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien und späten Therapielinien eine entsprechend hohe Ansprechrate und lang anhaltende Remissionsdauer erzielen, denn man möchte die Progression verhindern. Trotz der Verfügbarkeit neuer Substanzen in den letzten Jahren besteht nach wie vor ein hoher medizinischer Bedarf für Patientinnen und Patienten, die erneut behandlungsbedürftig werden. Insbesondere für ältere Betroffene mit einer Vielzahl an Komorbiditäten und nach multiplen Rezidiven fehlt es an gut verträglichen sowie wirksamen Therapieoptionen, die den Patienten nicht zusätzlich belasten.

Nun noch einige Worte zu unserer Studie und den Daten: Die vorgelegte Studie ROSEWOOD ist eine Phase-II-Studie, in der wir die Sicherheit und Wirksamkeit von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber einer Obinutuzumab-Monotherapie untersucht haben. Es ist eine Phase-II-Studie, die die Überlegenheit gegenüber dem eigenen Kombinationspartner untersucht hat. Uns ist bewusst, dass die Studie methodisch kritisiert werden würde. Eine Phase-II-Studie hat nicht automatisch die Zulassung zum Ziel, sondern BeiGene wollte den unverfälschten Effekt von Zanubrutinib mit bzw. gegen Obinutuzumab bei FL sehen. Die Ergebnisse haben BeiGene, die Zulassungsbehörden und die Ärzte so sehr überzeugt, dass wir in der Folge die Zulassung bei FDA und EMA beantragt haben, um die Therapie so schnell wie möglich zur Verfügung stellen zu können.

Über welche Ergebnisse sprechen wir? In der ROSEWOOD-Studie wurden 217 Patientinnen und Patienten untersucht, die alle bereits mehr als zwei Vortherapien erhalten haben. Die mediane Anzahl der vorangegangenen Therapien war drei Linien, die maximale Anzahl betrug elf. Elf vorangegangene Linien sind sicher nicht der Normalfall, aber es zeigt klar den Bedarf. Die Endpunkte Gesamtüberleben, Ansprechrate, Remission, progressionsfreies Überleben waren allesamt positiv, zumeist auch statistisch signifikant. Vor allem beim progressionsfreien Überleben, was in dieser Therapiesituation von hoher Bedeutung ist,

sehen wir einen sehr großen und vor allem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Zanubrutinib.

Die Wirksamkeit von Zanubrutinib überzeugt, aber auch bei der Sicherheit gibt es ein deutliches Bild zugunsten von Zanubrutinib. Die gute Verträglichkeit zeigt sich insbesondere darin, dass trotz eines direkten Vergleichs gegenüber einer Monotherapie des eigenen Kombinationspartners lediglich erwartbare Unterschiede auftraten und diese von geringem Ausmaß waren. Abschließend ist es daher angemessen, zu sagen, dass es zum einen nach wie vor einen hohen medizinischen Bedarf gibt und zum anderen nun mit Zanubrutinib eine neue, wirksame und sichere Option für Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom nach zwei vorangegangenen Therapien vorliegt. Damit komme ich zum Ende und freue mich auf die Diskussion.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Stolskij, für Ihre Ausführungen. Ich habe gleich eine Frage an die Kliniker. Herr Stolskij, Sie haben eben auf den großen Bedarf in dieser Erkrankung hingewiesen. Ich habe eine Frage an die Kliniker. Welchen Stellenwert hat Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im klinischen Versorgungsalltag derzeit im Vergleich zur CAR-T-Zelltherapie sowie weiteren verfügbaren Therapieoptionen, nachdem in den letzten Jahren Gott sei Dank in diesem schwierigen Feld einiges Neue auf den Markt gekommen ist? Wer kann dazu Stellung nehmen?

Weil ich nicht alle Teilnehmer auf meinem Bildschirm sehen kann, bitte ich darum, sich mit einem X im Chat zu Wort zu melden. – Herr Professor Wörmann, Sie haben sich gemeldet und dann Herr Professor Dreyling. Herr Professor Wörmann, bitte schön. – Ich kann Sie nicht verstehen, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ist es jetzt besser?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja, jetzt ist es wunderbar.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich mache nur die allgemeine Einführung. Wir haben schon häufiger mit Ihnen über Präparate für das follikuläre Lymphom diskutiert. Eine Besonderheit des follikulären Lymphoms ist, dass die klinischen Verläufe so unterschiedlich sind. Es gibt Patienten mit erst gutem Ansprechen, die über zehn Jahre und länger ansprechen und keine weitere Therapie brauchen. Dann gibt es Patienten, die relativ rasch aggressiv verlaufen. Manche kippen sogar in ein aggressives Lymphom. Aber auch so sehen wir Patienten, die sehr krankheitsbelastet sind. Insofern gibt es einen ungedeckten medizinischen Bedarf, obwohl die Gesamtgruppe der follikulären Lymphome weiterhin als sogenannte indolente Lymphome charakterisiert wird. Ich glaube, wenn ich unter uns abstimmen würde, hätten alle gesagt, BTK-Inhibitoren sind bei dieser Erkrankung wirksam, weil die verwandten Erkrankungen, andere indolente Lymphome, Marginalzonen-Lymphome, Waldenström ebenfalls ein gutes Ansprechen gezeigt haben. Ich glaube, das haben wir in der Stellungnahme deutlich gemacht.

Das Problem, das wir hier haben, ist speziell mit dem Design dieser Studie, das im Vergleich mit Obinutuzumab gemacht wird. Das ist eigentlich nicht das, was wir sonst regelhaft als Vergleichstherapie einsetzen würden. Wir setzen bei diesen Patienten weiterhin Immunchemotherapie als Kombination ein. Wir setzen Präparate wie Lenalidomid ein, und jetzt glücklicherweise auch für die aggressiv verlaufenden können wir CAR-T-Zellen einsetzen. Deshalb ist es spannend, die Ergebnisse zu sehen, aber im Vergleichsarm nicht genau da, wo wir im Moment beim follikulären Lymphom stehen. Das macht für uns eine Einordnung des Präparates alleine schwierig.

Heute haben wir den Vorteil, dass wir zwei besondere klinische Experten bei uns haben, Herrn Dreyling und Herrn Hübel, und Frau Professor Hoster, die Biometrikerin ist. Wenn ich darf, würde ich jetzt gern an die Kollegen weitergeben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** So machen wir das, Herr Professor Wörmann, vielen Dank. Herr Professor Dreyling, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Ja, ich greife den Ball direkt auf. Herr Wörmann hat zu Recht gesagt, in der Erstlinie erreichen wir bei der Mehrheit der Patienten wirklich lange Remissionen beim folliculären Lymphom. Im Rezidiv sieht es etwas anders aus. Das heißt, wenn die Patienten einmal rezidivieren, dann verkürzen sich die Zeiten noch deutlich. In der Drittlinie, da sind sich die meisten von uns einig, spielt die Chemotherapie keine große Rolle mehr. Warum? Geringere Wirksamkeit, höhere Toxizität. Sie haben die neuen immuntherapeutischen Ansätze angesprochen. Die sind aus meiner Sicht dann Standard, wenn man Langzeitremissionen erzielen will. Aber man muss ganz ehrlich sagen, CAR-T-Zellen gibt es nicht an jeder Milchkanne in Deutschland. Das heißt, das ist eigentlich nur für wirkliche Hochrisikopatienten, für aggressiv verlaufende folliculäre Lymphome. Da sehe ich den Raum.

Generell besteht zusätzlich ein Bedarf für die indolenteren folliculären Lymphome. Für ältere Patienten mit Komorbiditäten ist weiterhin die Rituximab-Monotherapie zugelassen. Die wird in anderen Ländern durchaus häufiger genutzt. Wir würden eher Richtung R-Quadrat denken, und in diesem Bereich sehe ich auch diese Kombination Zanubrutinib/Obinutuzumab als gut verträgliche Therapie, mit der man die Krankheit noch eine Zeit lang in Schach halten kann.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Dreyling. Frau Hoster und Herr Professor Hübel, wollen Sie ergänzen? – Herr Hübel, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Hübel (Uni-Klinik Köln):** Ich würde gerne ergänzen, was Herr Dreyling gesagt hat. Was die Vergleichstherapien oder die Therapiemöglichkeiten in der dritten Linie betrifft, wird in dem Gutachten auch noch das Bendamustin/Obinutuzumab genannt. Wie Herr Dreyling schon sagte, setzen wir Chemotherapie in der dritten Linie eigentlich nicht mehr ein. Die Kombination, die hier genannt wird, ist auch nur für Risikopatienten, nämlich Rituximab-refraktäre Patienten zugelassen. Das heißt, eigentlich ist es letztendlich keine Alternative zu dem Zanubrutinib.

Was die Kombination Lenalidomid/Rituximab betrifft, die schon mehrfach angesprochen wurde: Das ist sicherlich eine Kombination, die zunehmend angewandt wird. Sie wird aber zunehmend bereits in der Zweitlinie eingesetzt. Wenn nicht in der Zweitlinie, dann häufig in der Drittlinie, jedenfalls in der Regel vor dem Einsatz von Zanubrutinib/Obinutuzumab. Das heißt, es stellt sich selten die Frage, ob ich Lenalidomid/Rituximab oder Zanubrutinib einsetze.

Zu den neueren Präparaten, Tisa-Cel und Mosunetuzumab: Herr Dreyling hat schon gesagt, Tisa-Cel beschränkt sich auf größere Zentren. Was das Mosunetuzumab betrifft, den bispezifischen Antikörper, auch der ist mit Nebenwirkungen behaftet, wie zum Beispiel Zytokinfreisetzungssyndromen oder bestimmten neurologische Nebenwirkungen, die man kennen muss, mit denen man umgehen muss. Deshalb eignet sich zumindest aktuell dieser bispezifische Antikörper sicherlich nicht in der Breite der Anwendungen. Ich denke, dass gerade die Kombination Zanubrutinib und Obinutuzumab in der Breite sehr gut einsetzbar ist, sprich: in kleineren Krankenhäusern bei niedergelassenen Onkologen, wesentlich besser als zum Beispiel Tisa-Cel oder Mosunetuzumab.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Hübel. Frau Hoster, wollen Sie noch ergänzen? Bitte?

**Frau Prof. Dr. Hoster (DGHO):** Ich kann von klinischer Seite nichts ergänzen, denn ich bin keine Ärztin, aber ich bin Methodikerin und beschäftige mich schon seit Langem mit klinischen Studien. Es ist leider tatsächlich so, dass dieser Vergleichsarm Obinutuzumab-Monotherapie hier das Problem darstellt. In der Liste der zugelassenen Vergleichstherapien ist zwar Rituximab-Monotherapie genannt gewesen, aber wie meine Kollegen dargestellt haben, ist das eigentlich keine akzeptable Therapie für fitte Patienten im Rezidiv. Da hätte man vielleicht noch argumentieren können, dass Obinutuzumab-Monotherapie

wahrscheinlich mindestens genauso gut ist wie Rituximab-Monotherapie, sodass ich aufgrund des Vergleichsarms Schwierigkeiten sehe, ohne dass zusätzliche Daten geliefert wurden. Man könnte sich vorstellen, eine Metaanalyse zu machen, in der man diese Daten mit anderen Daten vergleicht und dann adjustiert. Das ist hier nicht zur Verfügung gewesen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Hoster. Gibt es weitere Fragen? – Frau Liberman vom IQWiG, bitte. Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Liberman:** Guten Tag! Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Ihre Phase-III-Studie MAHOGANY, die Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab versus Lenalidomid plus Rituximab vergleicht und in der auch eine für die vorliegende Fragestellung potenziell relevante Teilpopulation enthalten ist, läuft aktuell. Meine Frage ist, wann Sie die Ergebnisse zu dieser Studie erwarten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Reinart, bitte schön.

**Frau Reinart (BeiGene):** Die laufende Studie MAHOGANY testet, wie Sie gesagt haben, Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in der zweiten Therapielinie beim folliculären Lymphom. Aktuell rekrutiert diese Studie, und wir erwarten die ersten Daten gegen 2028.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Reinart. Damit ist die Frage, glaube ich, beantwortet, Frau Liberman. Okay. Dann Herr Annacker vom GKV-SV.

**Herr Annacker:** Schönen guten Morgen! Ich habe auch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Studie MAHOGANY. Sie haben gerade ausgeführt, wann Sie die Ergebnisse erwarten. Uns würde interessieren, in welchem Umfang Patientinnen und Patienten umfasst sind, die vom Anwendungsgebiet von Zanubrutinib umfasst sind, also ab der zweiten Therapielinie. Sie schließen schon ab der ersten ein. Das wäre die erste Frage.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Machen Sie das wieder, Frau Reinart? – Dann haben Sie das Wort. Bitte schön.

**Frau Reinart (BeiGene):** Wir können aktuell noch nicht absehen, wie viel Prozent der Patienten dann in das aktuelle Therapiegebiet hineinfallen werden. Es dürfen Patienten ab der zweiten Therapielinie in diese Studie eingeschlossen werden. Wie sich das am Ende aufdröseln, müssen wir leider abwarten. Dazu kann ich Ihnen heute keine genaue Aussage zu geben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Reinart. – Herr Annacker.

**Herr Annacker:** Könnten Sie mir vielleicht noch sagen – das geht an den pharmazeutischen Unternehmer – aus welchem Grund diese Studie initiiert wurde, ob das Zulassungsaufgaben waren?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Reinart.

**Frau Reinart (BeiGene):** Ja, dazu kann ich gern etwas sagen. Diese Studie war von der EMA nicht beauftragt. Wir haben von der FDA eine Auflage zum Mantelzell-Lymphom zu der Zulassung bekommen, die einen weiteren Arm in dieser MAHOGANY-Studie beinhaltet. Aber für das folliculäre Lymphom gab es keine Auflage.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Reinart. Frau Menacher von BeiGene hat sich auch dazu gemeldet. Bitte schön.

**Frau Menacher (BeiGene):** Meine Kollegin hat schon alles dazu gesagt. Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Annacker, sind damit Ihre Fragen beantwortet? Ja, vielen Dank. Dann ist Herr Jantschak von der KBV an der Reihe. Bitte schön, Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Wir haben gehört, dass die Rituximab-Monotherapie, wenn, dann bei etwas fragileren Patienten eingesetzt wird und dann hauptsächlich in einer früheren Situation. Jetzt konkret die Frage: Hatte das Obinutuzumab als Monotherapie überhaupt einen Stellenwert? Hat man das angewendet, möglicherweise auch als Alternative zu Rituximab?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet darauf?

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Kann ich vielleicht etwas zu sagen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja, Herr Professor Dreyling, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** In der Tat gab es initiale Studien, die auch die Monotherapie miteinander verglichen haben, 4 Gramm-Rituximab mit 4 Gramm-Obinutuzumab, eine internationale Studie, geleitet von dem Kanadier Laurie Sehn, und da ist so ein gespaltenes Bild herausgekommen. Teilweise waren zwischen Rituximab und Obinutuzumab keine Unterschiede nachweisbar, teilweise zumindest, was das PFS angeht. Beim Ansprechen gab es geringgradige Unterschiede. Das wird ein wenig durch die randomisierten Studien in Kombination mit Chemotherapie konterkariert. Beide Antikörper sind in Kombination mit dem noch aktuellen Standard Chemotherapie in der Erstlinie verglichen worden. Da zeigt sich, dass es bei den Niedrigrisikopatienten keinen Unterschied gibt, bei den Hochrisikopatienten eine Verbesserung des PFS.

Grundsätzlich sind beide Antikörper – zurückgehend zur Monotherapie – relativ gut verträglich. Wenn man den Ansatz dieser Antikörper als Monotherapie diskutiert, und bei Obinutuzumab gibt es keine Erfahrung, weil es in der Monotherapie nicht zugelassen ist, aber wenn man Rituximab diskutiert, dann steht genau wie von Ihnen angesprochen die Verträglichkeit mit im Vordergrund.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der vorletzte Satz von Herrn Dreyling hat das beantwortet. Wir haben formal keine Zulassung für Obinutuzumab in dieser Indikation. Das heißt, wenn wir da eine Kostenübernahme beantragen, müssen wir schon sehr gute Gründe haben. Da geht es eigentlich nur um die Gruppe der von Herrn Dreyling angesprochenen Patienten mit der ungünstigen Prognose, wo man mit Mühe einen Unterschied zeigen kann. Aber die meisten – das kann ich so sagen – in der Praxis scheuen das und werden dann Rituximab einsetzen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Holtkamp von der Patientenvertretung hat sich als Nächste gemeldet.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Frage zum Nebenwirkungsprofil. Es war aufgefallen, dass es unter der Kombination doch recht viele Pneumonien gibt, gerade bei den älteren und komorbiden Patienten. Können Sie das bitte für uns einordnen? Wie gehen Sie damit um?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Prof. Wörmann, bezog sich Ihr Eintrag im Chat auf die letzte oder auf diese Frage von Frau Holtkamp?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Auf die letzte. Ich suggeriere einmal, dass Herr Hübel und Herr Dreyling das beantworten möchten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dreyling.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Ich kann gerne etwas dazu sagen. In der Studie werden die Patienten sicherlich immer danach ausgewählt, wie die erwartete Verträglichkeit der Therapie ist. Sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombination ist die erwartete Verträglichkeit gut, was sich in den Studiendaten bestätigt hat. Entsprechend wurden doch vulnerable ältere Patienten eingeschlossen. Umgekehrt ist es so, dass, wenn man das

Obinutuzumab anschaut, dann hat das gegenüber Rituximab einen Tick stärkere immunsuppressive Nebenwirkungen. Das muss man ganz ehrlich sagen.

Zweitens gibt es bei den BTK-Inhibitoren generell einen gewissen Klasseneffekt, was atypische Pneumonien, Pneumonitis angeht. Das wissen wir inzwischen. Wenn man sich die Daten bei anderen Entitäten anschaut, kommt genau diese Toxizität auch bei den BTK-Inhibitoren heraus. Das ist aber sicherlich ein Quantensprung geringer als die klassische Chemotherapie.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Dreyling. – Frau Holtkamp ist damit Ihre Frage beantwortet.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich glaube, Herr Hübel und Herr Wörmann hatten sich dazu auch gemeldet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Hübel.

**Herr Prof. Dr. Hübel (Uni-Klinik Köln):** Ich möchte nur zwei Sätze dazu sagen. Wir müssen uns klarmachen, dass das Zanubrutinib keine ganz neue Substanz ist, sondern dass sie gut bekannt ist. Sie ist schon zugelassen und wird intensiv eingesetzt, beispielsweise bei der chronischen ... (akustisch unverständlich). Das heißt, das Nebenwirkungsmanagement der Substanz, zumindest in der Monotherapie, ist gut bekannt. Das erleichtert den Umgang mit Nebenwirkungen. – Das nur noch als kleine Erklärung.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der letzte Punkt in diesem Punkt ist: Wir sprechen hier nicht mehr über die kardialen Toxizitäten von BTKI. Das ist das, womit wir hier angefangen haben, wo wir bei den älteren Patienten mit Rhythmusstörungen ein großes Problem hatten, und das war durchaus limitierend. Wir haben auch hier ein Kollektiv von älteren Patienten. Ich wollte nur noch einmal betonen, diese nächste Generation von BTK-Inhibitoren hat es uns erst ermöglicht, auch bei diesen älteren Patienten die Therapie so einzusetzen, dass wir die kardialen Komplikationen nicht auch noch als Limitation berücksichtigen müssen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Holtkamp, sind damit Ihre Fragen beantwortet?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, dann ist als Nächste Frau Liberman vom IQWiG wieder an der Reihe. Bitte schön, Frau Liberman.

**Frau Dr. Liberman:** Vielen Dank. Meine nächsten Fragen richten sich an die Kliniker. Ich habe zwei Fragen. In der Studie ROSEWOOD war das Vorliegen einer Therapieindikation nicht in den Einschlusskriterien enthalten. Daher meine Frage: Welche Relevanz sehen Sie bei den GELF-Kriterien im vorliegenden Anwendungsgebiet, wo wir zwei vorherige Vorthérapien hatten? Die zweite Frage dazu ist, wie Sie bezüglich der Therapieindikation die Studienpopulation der Studie ROSEWOOD bewerten?

**Herr Zahn (stellv. Vorsit):** Vielen Dank. Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer?

**Frau Dr. Liberman:** Verzeihung, meine Frage war an die Kliniker gerichtet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, dann die Kliniker. Bitte schön, Herr Professor Dreyling, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Dreyling (DGHO):** Sie haben vollkommen Recht, Frau Liberman. Für uns in Deutschland oder auch in Europa wäre da eigentlich ganz klar die Notwendigkeit einer Therapieindikation obligat. Da sind die GELF-Kriterien, die Sie angesprochen haben, ein Behelfsmittel. Unsere amerikanischen Kollegen sehen das ein wenig anders. Da wird teilweise im Rezidiv auch schon behandelt, allein aufgrund der Sicherung des Rezidivs. Aber

da würde ich Sie voll unterstützen. Wir würden auch diese Kombination Obinutuzumab/Zanubrutinib nur bei den behandlungsbedürftigen Patienten ansetzen. Punkt.

Wenn Sie sagen, wie ist dann die Bewertung dieser Studienergebnisse? Da kann man sagen, es gibt auch weiche Kriterien, die zu den GELF-Kriterien gehören. Das ist eine ausgeprägte B-Symptomatik, die zugegebenermaßen bei den indolenten Lymphomen nicht typisch ist, auch nicht beim folliculären Lymphom. Wenn Sie mich umgekehrt fragen, wo ich diese Therapie verorten würde, dann wäre es tatsächlich auch bei den weniger aktiven folliculären Lymphomen, also nicht den hochaggressiven Fällen. Da würde ich eher die Rolle der Therapie sehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Dreyling. Wollen Sie, Herr Professor Hübel oder Herr Wörmann, das ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Hübel (Uni-Klinik Köln):** Nein.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Nein. Okay. Frau Liberman, dann sind Sie weiter dran.

**Frau Dr. Liberman:** Ich habe zwei Fragen gestellt. Meine erste Frage war, wie die Relevanz der GELF-Kriterien ist, und die zweite wie ...(akustisch unverständlich)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. Weitere Fragen? Keine mehr? – Das ist offensichtlich nicht der Fall, dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zur Zusammenfassung dieser halbstündigen Diskussion geben. Das machen Sie sicher wieder, Herr Stolskij. Sie haben das Wort.

**Herr Stolskij (BeiGene):** Meine Damen und Herren! Abschließend gehe ich noch einmal auf zwei Punkte ein, die heute diskutiert worden sind. Zum einen ist das Zanubrutinib beim FL wirksam und sicher. Gerade die Sicherheit wurde im Rahmen der heutigen Diskussion noch einmal betont, als dass die neuen BTK-Inhibitoren die Probleme mit den kardialen Nebenwirkungen gegenüber der alten Generation deutlich reduzieren konnten. Auch das ist sicher ein Grund dafür, dass unsere Daten sowohl die Zulassungsbehörden als auch die Ärzte überzeugt haben, die diese neue Therapie nun zur Verfügung haben und die hoffentlich vielen Patientinnen und Patienten helfen wird.

Zum anderen haben wir viel über Obinutuzumab gesprochen und gehört. Ja, Obinutuzumab ist im Vergleichsarm nicht entsprechend der Zulassung angewendet worden, sondern BeiGene wollte den unverfälschten Mehrwert von Zanubrutinib beim FL sehen. Wir haben heute auch gehört, Rituximab als Vorgängerwirkstoff des Obinutuzumab hat eine Zulassung als Monotherapie in der heute besprochenen Indikation. Insoweit macht der Vergleich klinisch schon Sinn. Daher und abschließend sind wir der festen Überzeugung, dass Zanubrutinib als einziger BTK-Inhibitor in dieser Indikation eine zusätzliche Option ist und einen bisher ungedeckten medizinischen Bedarf decken kann. Vielen Dank für die gute Diskussion und noch einen schönen weiteren Vormittag.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Stolskij, für Ihre Ausführungen. Sie können sicher sein, dass all das, was hier gesagt wurde, in die weiteren Beratungen des Arzneimittelausschusses einfließen wird. Ich bedanke mich bei Ihnen allen, vor allem bei den Klinikern für ihre Auskünfte, und schließe diese Sitzung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Die Sitzung ist geschlossen. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 10:35 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-276-z Zanubrutinib**

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

**Zanubrutinib  
[rezidiertes/refraktäres folliculäres Lymphom]**

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

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und folliculärer Lymphome Grad 3B.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Strahlentherapie</li> <li>- Allogene und autologe Stammzelltransplantation</li> </ul>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022)</li> <li>- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 01. Dezember 2022)</li> <li>- Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)</li> <li>- Obinutuzumab (Beschluss vom 04.11.2021)</li> <li>- Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015)</li> </ul> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28.10.2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Off-Label-Indikation für Fludarabin: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).</li> </ul>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zanubrutinib L01EL03 Brukinsa	zugelassenes Anwendungsgebiet: Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) indiziert, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben.
<b>Antineoplastische Arzneimittel</b>	
Bendamustin L01AA09 generisch	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
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.
Carmustin L01AD01 Carmustin Obvius	Als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff): - Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin.
Chlorambucil L01AA02 generisch	niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Das Arzneimittel ist 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)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Cytarabin L01BC01 generisch</p>	<p>Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter</li> </ul> <p>Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen</li> </ul>
<p>Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®</p>	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-Hodgkin-Lymphome</li> </ul>
<p>Etoposid L01CB01 generisch</p>	<p>Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.</p>
<p>Methotrexat L01BA01 generisch</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln</li> </ul>
<p>Mitoxantron L01DB07 generisch</p>	<p>Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.</p>
<p>Trofosamid L01AA07 Ixoten</p>	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.</p>
<p>Vinblastin L01CA01 generisch</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maligne Non-Hodgkin-Lymphome</li> </ul>
<p>Vincristin L01CA02 generisch</p>	<p>Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### Glucocorticoide

Dexamethason H02AB02 generisch	Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Methylprednisolon H02AB04 generisch	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autoimmunhämolytische Anämie</li> <li>- Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata</li> </ul>
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome

### Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das folliculäre Lymphom:

### PI3K-Inhibitoren

Idelalisib L01EM01 Zydelig	Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.
Duvelisib L01EM04 Copiktra	Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>- folliculärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.</li> </ul>

### Immunstimulanzen

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon-A <sup>1</sup>	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: - Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA	Follikuläre Lymphome: Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata.
<b>Immunmodulatoren</b>	
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	Follikuläres Lymphom Revlimid in Kombination mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom (Grad 1 – 3a).
<b>Monoklonale Antikörper</b>	
Mosunetuzumab L01FX24 Lunsumio®	Lunsumio als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben
Obinutuzumab L01FA03 Gazyvaro	Follikuläres Lymphom (FL) Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.
Rituximab L01FA01 MabThera	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.

### Radiotherapeutika

<sup>1</sup> Außer Vertrieb

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ibritumomab-Tiuxetan V10XX02 Zevalin	[90Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven folliculären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.
<b>CAR-T-Zellen</b>	
Tisagenlecleucel L01XX71 Kymriah	Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktären folliculärem B-Zell-Lymphom der Grade 1 bis 3a nach zwei oder mehr Vortherapien.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2023-B-276-z (Zanubrutinib)**

Auftrag von:           Abteilung Arzneimittel  
Bearbeitet von:       Abteilung Fachberatung Medizin  
Datum:                 15. März 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 Cochrane Reviews.....	7
3.2 Systematische Reviews.....	8
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	42
Referenzen .....	46

## **Abkürzungsverzeichnis**

AE	Unerwünschtes Ereignis
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BEAM	BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CCO	Cancer Care Ontario
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CMA	Canadian Medical Association
CMV	Cytomegalovirus
CR	Komplette Remission
CRu	Komplette Remission, unbestätigt
CT	Computertomographie
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DLI	Donorlymphozyten-Infusion
DSG	Disease Site Group
EBMT	Europäische Gruppe für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Ereignisfreies Überleben
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglukose
FISH	Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung
FL	Folikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations

GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Lymphom-Effekt
Gy	Gray
HDT	Hochdosistherapie
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
H&P	History and Physical Examination
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRT	Involved Site-Strahlentherapie
LDH	Lactatdehydrogenase
LoE	Level of Evidence
MAC	Methotrexat, Actinomycin D, Cyclophosphamid
MCL	Mantelzelllymphom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MZL	Maginalzonenlymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Non-Response
NRM	Nicht-rezidivbedingte Mortalität
OR	Gesamtansprechen
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PET	Positronenemissionstomographie
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PJP	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
POD24	Progress innerhalb von 24 Monaten
PR	Partielle Remission
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
R-CVP	Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
R-FM	Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin
RIC	intensitätsreduzierte Konditionierung

RIT	Radioimmuntherapie
R-MCP	Rituximab, Mitoxantron, Chloambucil, Prednison
RR	Relatives Risiko
SAGE	Standards and Guidelines Evidence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TBI	Ganzkörperbestrahlung
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Zeit bis zur Progression
VZV	Varicella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben

*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 großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)*, *primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL)*, *follikuläres Lymphom (FL)* und *T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligen 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 vier Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Cochrane Reviews**

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### **3.2 Systematische Reviews**

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

### 3.3 Leitlinien

---

#### Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [2].

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

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom

siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [1].

#### Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem follikulären Lymphom (FL) 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.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Im Januar 2017 wurde in der Datenbank des Guideline International Networks ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)) und MEDLINE ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)) mit dem Suchbegriff 'lymphoma' nach relevanten Leitlinien gesucht.
- Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht.
- Der Suchzeitraum deckt die Zeit von 1994 bis 2017 ab.

##### LoE

Tabelle 1: 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.	⊕⊖⊖⊖

### GoR

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

*Tabelle 2: Verwendete Empfehlungsgrade*

<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Ausdrucksweise</b>
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

*Tabelle 3: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke*

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

## **Empfehlungen**

### **11. Therapie des Rezidivs**

#### **11.1 Chemoimmuntherapie**

Die Auswahl der Therapie beim Rezidiv richtet sich nach der Vortherapie, der Zeit bis zum Rezidiv, der klinischen Symptomatik bei Rezidiv, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten sowie nach dem Patientenwunsch.

<b>11.1.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress sollte eine systemische Therapie durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊖⊖ low	van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie sollte bei entsprechender Therapieindikation erneut eine Chemoimmuntherapie eingesetzt werden.  <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie kann bei entsprechender Therapieindikation die gleiche Chemoimmuntherapie wieder eingesetzt werden.  <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.4.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollte, sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens

11.5.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollten bei geeigneten Patienten andere Therapieverfahren (z. B. eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation) eingesetzt werden.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Grundsätzlich ist bei Patienten, die bereits mit einer Chemoimmuntherapie mit Rituximab, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, behandelt wurden, eine erneute Chemoimmuntherapie sinnvoll. In einer aktuellen Publikation erreichten Patienten, die innerhalb der PRIMA-Studie (R-CHOP, R-CVP, Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) oder R-FM (Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron), gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie behandelt wurden und einen Progress hatten, durch eine erneute Chemoimmuntherapie wieder eine hohe Responderate (67 %) und ein langes Gesamtüberleben (6,4 Jahre), wenn sie im Rezidiv keine hochmaligne Transformation aufwiesen [271]. Für Patienten, die initial mit Obinutuzumab und Chemotherapie behandelt werden, liegen derzeit noch keine vergleichbaren Daten im Rezidiv vor. Zum Vorgehen bei Rituximab-refraktären Patienten siehe Empfehlung 11.6..

Wenn Patienten länger als zwei Jahre seit der letzten Chemoimmuntherapie keine Progression hatten [...], ist eine erneute Chemoimmuntherapie Therapie der Wahl. Voraussetzung ist allerdings, dass sich klinisch und wenn möglich bioptisch kein Hinweis auf eine hochmaligne Transformation findet [...]. Wenn die Erstlinientherapie Rituximab

und Bendamustin, R-CVP oder R-MCP (Rituximab, Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) war, kann diese auch wiederholt werden.

Eine Chemoimmuntherapie mit R-Bendamustin führt bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt waren, zu einer Responderate von 96 % mit 71 % kompletten Remissionen und einem medianen PFS von 24 Monaten [290]. Aber auch in einer aktuelleren Studie, in denen alle Patienten bereits eine Vortherapie mit Rituximab und Chemotherapie erhielten, waren die Remissionsraten ähnlich hoch [291] (95 % mit 80 % kompletten Remissionen). Retrospektive Daten von 88 Patienten mit indolentem NHL und CLL [292] legen nahe, dass man nach initial gutem Ansprechen eine Therapie mit R-Bendamustin wiederholen kann. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 76 % (mit einer niedrigeren CR Rate von 7 %) ohne unerwartete Toxizität.

Eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Fludarabin-haltigen Schemata hat ebenfalls hohe Ansprechraten bei Patienten, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt wurden. Zum Beispiel konnte mit der Kombination Rituximab, Fludarabin und Mitoxantron Ansprechraten von 84 % (68 % komplette Remissionen) und eine 3-Jahres EFS von 47 % erzielt werden [293]. Mit der Kombination von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron konnte eine Response Rate von 94 % und ein progressionsfreies Überleben von 16 Monaten erzielt werden [294]. Zu Erfahrungen von fludarabinhaltigen Kombinationen bei Patienten, die bereits eine Chemoimmuntherapie erhalten haben, gibt es keine umfassenden Publikationen. Ebenso gibt es nur wenig Erfahrung mit einer Wiederbehandlung mit einem fludarabinhaltigen Schema. In einer Fallserie von 563 Patienten war Fludarabin ein unabhängiger Risikofaktor in einer multivariaten Analyse für die Entwicklung von Sekundärneoplasien bei Lymphompatienten [295]. Aus diesem Grunde sollte eine erneute Therapie mit fludarabinhaltigen Kombinationen nur in Ausnahmefällen erfolgen. Auch muss bei einer erneuten Therapie mit R-CHOP die kumulative Antrazyklintoxizität beachtet werden.

Bei Patienten, die nach weniger als zwei Jahren nach einer Chemoimmuntherapie rezidivieren, sollten alternative Ansätze wie Transplantationsstrategien bei Jüngeren, nach Remissionsinduktion z. B. durch R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin) oder R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder Idelalisib im zweiten Rezidiv, sowie experimentelle Ansätze in Studien geprüft werden. Sollte dies nicht möglich sein, sollte zumindest ein alternatives Chemotherapieregime (z. B. CVP/CHOP statt Bendamustin) verwendet werden.

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie sollte bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden.  <i>CAVE: Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv nur mit Bendamustin.</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

## Hintergrund

Bei Patienten mit einer Resistenz gegen Rituximab (Therapieversagen während oder bis 6 Monate nach Abschluss einer Rituximab-Therapie) wurde die Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin (90mg/m<sup>2</sup>) zugelassen und hat sich in einer randomisierten Studie [289] gegen Bendamustin 120mg/m<sup>2</sup> als Monotherapie durchgesetzt (PFS: HR 0,49, 95 % CI 0,35-0,68; OS: (Gesamtkohorte, >80 % FL-Patienten) HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; AEs grade 3-5: 72,5 % (B+G) vs 65,5 % (B)). Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten eingeschlossen, die entweder keine Vorbehandlung mit Bendamustin hatten oder mindestens 2 Jahre nach Bendamustin nicht behandlungsbedürftig waren. Für Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach R-Bendamustin rezidivieren, gibt es keine zugelassene Alternative mit Chemoimmuntherapie, möglicherweise ist eine Therapie mit Obinutuzumab und einem anderen Chemotherapieregime sinnvoll. Zu Patienten mit Refraktärität auf Obinutuzumab gibt es derzeit keine Erfahrung. Hier liegt eine Rezidivtherapie mit Rituximab oder das Weglassen des monoklonalen Antikörpers im Ermessen des behandelnden Arztes.

11.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Monotherapie mit Rituximab kann besonders bei älteren oder komorbiden Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist, in der Rezidivtherapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

## Hintergrund

Eine Monotherapie mit Rituximab ist eine gut verträgliche und zugelassene Behandlungsoption. In drei Studien, in denen eine Rituximab-Monotherapie bei Patienten geprüft wurde, die bereits mit Rituximab vortherapiert waren, zeigte sich eine gute Krankheitskontrolle. In einer ersten Studie [296] hatten 58 vorbehandelte Patienten mit 4 Gaben Rituximab (375mg/m<sup>2</sup>) im wöchentlichen Abstand eine Responserate von 41 % (davon 11 % komplette Remissionen); die Zeit zur Progression betrug 17,8 Monate. In der GAUSS-Studie betrug die Responserate nach 4 Gaben 33 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 25 Monaten [297]. In einer dritten Studie [298] mit 8 Rituximab-Gaben im wöchentlichen Abstand betrug die Responserate bei Rituximab 64 % (davon 39 % komplette Remissionen) und die Zeit bis zur Progression 13,8 Monate. Der Stellenwert einer Verlängerung der Rituximabtherapie ist unklar. In einer randomisierten Studie [217] hatten Patienten mit einer 5-jährigen Therapie im Gegensatz zu Patienten mit einer Kurzzeittherapie (8 Gaben Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>) ein deutlich verlängertes ereignisfreies Überleben (5,3 versus 3,4 Jahre), allerdings auch eine höhere Rate an Komplikationen und keine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Gemäß dem Zulassungsstatus kommt eine Monotherapie mit 4 Zyklen Rituximab mit 375 mg/m<sup>2</sup> in vierwöchentlichen Abständen bei älteren und komorbiden Patienten in Frage, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist. Eine Chemoimmuntherapie bietet allerdings die Chance eines deutlich längeren progressionsfreien Überlebens, sodass – wenn möglich – eher die Kombination eingesetzt werden sollte.

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration <20 % im Rezidiv eingesetzt werden, wenn Patienten nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet sind.
GRADE Nicht berichtet	Witzig 2002 [299, 300] Gesamtüberleben

⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet	Progressionsfreies Überleben Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ low	Sicherheit
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Eine Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan ist aufgrund der einmaligen Infusion und der geringen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen eine Alternative zu einer Chemoimmuntherapie über mehrere Zyklen besonders beim älteren oder komorbiden Patienten. In einer randomisierten Studie lag die Ansprechrate bei 80 % und die CR/CRu Rate von 34 % damit deutlich höher als bei der Rituximab-Monotherapie im Vergleichsarm [301]. Das PFS betrug 14,1 Monate. Eine wichtige Voraussetzung ist allerdings eine Knochenmarksinfiltration unter 20 %. Selbst bei Patienten, die auf Rituximab refraktär sind (Progress unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Rituximab) wird eine Ansprechrate von 74 % (15 % komplette Remission, time to progression 6,7 Monate) erreicht [299].

## 11.2. Neue Substanzen

### 11.2.1.1. Idelalisib

11.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten ab dem zweiten Rezidiv oder Progress nach Chemo- und/oder Immuntherapie können eine Monotherapie mit Idelalisib erhalten, wenn die letzte Chemo- und/oder Immuntherapie ungenügend angesprochen hat (Progress innerhalb von 6 Monaten).
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	Salles 2016 [302], Eyre 2018 [303], Gopal 2014 [281] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib ist in Europa als Monotherapie zugelassen, „für erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien“ ist. In der zulassungsrelevanten Phase-II Studie [281] wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Chemotherapie als auch unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Therapie nicht angesprochen hatten oder progredient waren; die Patienten hatten im Median 4 Vortherapien erhalten. Die Ansprechrate in dieser Studie betrug 57 % (gemischte Entitäten), die Rate kompletter Remission lag jedoch nur bei 6 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 11 Monaten.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigte sich in der dargestellten Studie ein differentes Nebenwirkungsprofil, häufig waren Durchfälle, Übelkeit und Fatigue sowie Hustenreiz. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren ein Abfall der Neutrophilen, Durchfälle und eine immunvermittelte Hepatotoxizität. Diese Ergebnisse wurden in weiteren Analysen im Wesentlichen bestätigt [303, 304]. In den Folgejahren gab es eine Reihe von zusätzlichen wichtigen Warnhinweisen. Idelalisib führte zu vermehrten Infektionen, weshalb die Therapie unter einer PJP-Prophylaxe und einem CMV-Monitoring erfolgen soll. Relevante Nebenwirkungen sind daneben auch die späte Colitis (typisch nach 6-8 Monaten), die frühzeitig erkannt und durch Therapieunterbrechung

sowie gegebenenfalls lokale und systemische Glukosteroidgaben behandelt werden sollte, sowie die Pneumonitis und Hepatitis, für die ebenfalls spezifische Empfehlungen gelten (siehe Fachinformation Idelalisib).

### 11.2.2.1. Lenalidomid

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine Behandlung mit Rituximab und Lenalidomid kann vor allem bei Patienten erfolgen, die nach Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind, und bei denen eine Therapie mit Idelalisib oder eine intensive Salvage-Therapie nicht möglich ist und bei denen kein experimenteller Ansatz in Studien zur Verfügung steht.  <i>Cave: Off-label use Lenalidomid</i>
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low Nicht berichtet Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊖ moderate	Leonard 2015 [305] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Der Immunmodulator Lenalidomid ist in Europa bei Patienten mit Multiplem Myelom, MDS und dem Rezidiv eines Mantelzelllymphoms zugelassen und ist auch beim folliculären Lymphom in zahlreichen Phase-II und Phase-III-Studien getestet worden. In einer Serie mit ausgedehnt vorbehandelten Patienten (3 Vortherapien, 50 % refraktär) lag die Ansprechrate bei Patienten mit folliculärem Lymphom bei 27 % [306]. Die Dauer des Ansprechens war länger als 16 Monate [306]. In der Kombination mit Rituximab können die Therapieergebnisse verbessert werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Ansprechrate von 53 % (20 % komplette Remissionen) auf 76 % (39 % komplette Remissionen) gesteigert. Die mediane Zeit bis zur Progression verdoppelte sich fast von 1,1 Jahre auf 2 Jahre [305]. In der AUGMENT-Studie wurde randomisiert Lenalidomid plus Rituximab versus Rituximab plus Placebo beim rezidivierten folliculären Lymphom verglichen und hinsichtlich des primären Endpunktes PFS ein klarer Vorteil zugunsten von Lenalidomid/Rituximab beobachtet (HR 0,46; 95 % CI 0,34-0,62; p<0,001) [307]. Aus einer laufenden Phase-III Studie (MAGNIFY) wurden kürzlich weitere Effizienzdaten von 91 Patienten mit folliculärem Lymphom vorgelegt, die mit einer Lenalidomid und Rituximab Induktion und Erhaltung behandelt wurden. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 67 % mit 31 % kompletten Remissionen und ein 1-Jahres PFS von 66 %. Da gerade in der Gruppe der doppelt-refraktären Patienten das 1-Jahres PFS ebenfalls bei 66 % liegt, stellt Lenalidomid und Rituximab eine nicht zugelassene Therapieoption für Patienten dar, bei denen eine Idelalisibtherapie nicht durchführbar ist (z. B. relevante Darm- oder Lungenvorerkrankungen). Es gibt keine relevanten Studiendaten zum Einsatz von Lenalidomid nach Einsatz eines PI3K-Inhibitors [308].

### 11.2.2.2. Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 Antikörper

11.11.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper sollten nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden.
Ibrutinib ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊖ low	Bartlett 2018 [309], Gopal 2018 [310] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper Nicht berichtet ⊕⊖⊖⊖ very low Nicht berichtet Nicht berichtet	Lesokhin 2016 [311]  Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

#### Hintergrund

##### Copanlisib und Duvelisib

Neben Idelalisib wurden eine Reihe von anderen PI3K-Inhibitoren an Patienten mit folliculärem Lymphom getestet. Zu zwei Substanzen gibt es Daten aus größeren Phase-II-Studien: Copanlisib, ein intravenös applizierter Inhibitor der alpha und delta Untereinheit von PI3K und Duvelisib, welches die gamma und delta Untereinheit hemmt. Copanlisib zeigte in einer Studie mit 142 Patienten mit indolenten Lymphomen und 2 oder mehr Vortherapien eine Responderate von 59 % (einschließlich 12 % komplette Remissionen). Die Dauer der Response betrug 22,6 Monate. Im Unterschied zu Idelalisib sind die wesentlichen Nebenwirkungen Hyperglykämien (Grad 3-4: 40,1 %) und arterielle Hypertension (Grad 3-4: 22,5 %). Copanlisib wurde im Jahr 2017 von der FDA zur Behandlung von rezidierten und refraktären folliculären Lymphomen zugelassen, eine europäische Zulassung steht aus.

Duvelisib wurde an 129 doppelt-refraktären Patienten mit indolenten Lymphomen getestet und zeigte eine Response Rate von 46 % (komplette Remission 1 %). Die Dauer der Response betrug 9,9 Monate. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Idelalisib (Diarrhoen ab Grad 3 in 15 % der Fälle). Bislang gibt es keine Zulassung für Duvelisib, ist jedoch in den USA beantragt (Stand 07/2018) [312, 313].

##### Ibrutinib

Der Bruton Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib ist für die Behandlung der CLL, des rezidierten Mantelzell-Lymphoms sowie des rezidierten Morbus Waldenström in Europa zugelassen. Beim folliculären Lymphom zeigte sich bei 110 Patienten mit im Median 3 Vortherapien und rezidiertem folliculärem Lymphom eine moderate Ansprechrates (OR 20,9 %, CR 10,9 %), das progressionsfreie Überleben lag bei 4,6 Monaten, die Dauer des Ansprechens betrug allerdings 19 Monate, 63 % der Patienten lebten noch nach 2 Jahren.

Möglicherweise ist die Kombination mit Rituximab effektiver. In einer Phase-II Studie wurden zwei verschiedene Kombinationen von Rituximab mit Ibrutinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit folliculären Lymphomen getestet. Die Response-Raten betragen 75-85 % und das 1-Jahres PFS von 77-87 % je Arm. Daten über die

Kombination von Rituximab und Ibrutinib in der Rezidivsituation sind bislang nicht bekannt.

Wesentliche Nebenwirkungen von Ibrutinib sind ein erhöhtes Blutungsrisiko, Infektneigung, Induktion von Vorhofflimmern und gastrointestinale Beschwerden [309, 310, 314].

### Venetoclax

Venetoclax ist ein gegen das antiapoptotische Protein BCL2 wirksames Medikament aus der Klasse der BH3-Mimetika. Es ist in Deutschland zur Behandlung der rezidierten chronischen lymphatischen Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53 Mutation zugelassen. Aufgrund der regelhaft vorkommenden t(14;18) mit subsequenter bcl-2 Überexpression ist die Rationale zum Einsatz beim follikulären Lymphom gegeben. Bei 29 Patienten mit rezidierten follikulären Lymphomen war in einer Phase-I Studie die Responserate 38 % und das mediane progressionsfreie Überleben 11 Monate. Auch hier wurden verschiedene Kombinationstherapien getestet. In einer Studie mit Venetoclax, Rituximab und Bendamustin zeigte sich kein unerwartetes Toxizitätsprofil; es wurden Ansprechraten von 75 % (35 % komplette Remissionen) und eine Dauer der Response von 11 Monaten beobachtet. In der dreiarmligen CONTRALTO Studie (randomisierte Phase-II) wurden Patienten mit rezidiertem follikulärem Lymphom entweder mit einer Standardtherapie mit Rituximab und Bendamustin, mit Rituximab und Venetoclax oder mit der Kombination aus allen drei Komponenten behandelt. Die Kombination aus Rituximab und Venetoclax zeigte eine Ansprechrate von 30 % und hatte damit keine höheren Responseraten als in der Monotherapie. Weiterhin zeigten sich im progressionsfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede im PFS zwischen Rituximab und Bendamustin oder der Dreierkombination.

Die Nebenwirkungen von Venetoclax bestehen insbesondere im Risiko einer frühen Tumorlyse sowie in der Folge von Zytopenien [315-317].

### Checkpoint-Inhibitoren

Im Gegensatz zu anderen Lymphomentitäten ist ein Stellenwert für sogenannte Checkpoint-Inhibitoren beim follikulären Lymphom bisher nicht angezeigt. Analysen der Lymphomzellen und des Mikromilieus ergeben kein einheitliches Bild und auch die wenigen verfügbaren klinischen Daten ergeben nur ein vorläufiges Bild. Ein Ansprechen auf Nivolumab war bei 4/10 Patienten zu verzeichnen, wobei einige Remissionen langandauernd waren [311]. In Kombination mit Rituximab wurde Pembrolizumab bei Patienten mit follikulärem Lymphom eingesetzt, in einer früheren Analyse der Daten wurde eine Ansprechrate von 80 % beobachtet [311, 318].

## **11.3. Erhaltungstherapie**

### **11.3.1. Rituximab**

11.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Anti-CD20-Antikörper therapienaive Patienten sollten nach Ansprechen auf eine Rezidivtherapie (mit oder ohne Rituximab) eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊕⊕⊖ moderate	Vidal 2011 [319], Vidal 2017 [222] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab verlängert bei Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom, die im Rahmen ihrer initialen Therapie keinen anti-CD20-Antikörper bekommen haben, das progressionsfreie Überleben. Ferner gibt es Hinweise auf ein verlängertes Gesamtüberleben mit Rituximab-Erhaltung in dieser Situation.

Im Rahmen einer zweiarmigen, internationalen Phase-III-Studie, in der bei 465 Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom CHOP mit R-CHOP randomisiert verglichen wurde, erfolgte bei Erreichen einer partiellen oder einer kompletten Remission eine zweite Randomisierung zwischen Beobachtung und Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> alle drei Monate bis zu zwei Jahren [287]. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS nach der zweiten Randomisierung zu Gunsten der Rituximab-Erhaltungstherapie (Median 51,5 gegen 14,9 Monate, HR 0,40; p<0,001). Der Vorteil war sowohl nach CHOP als auch nach R-CHOP nachweisbar. In einer weiteren Analyse dieser Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit von im Median sechs Jahren wurde das verbesserte PFS mit Rituximab bestätigt (Median 3,7 Jahre gegen 1,3 Jahre ohne Rituximab, HR 0,55; p<0,001) und es wurde ein Trend zu besserem Gesamtüberleben gezeigt [320]. Die Rituximab-Erhaltung war allerdings mit einer signifikant höheren Rate an Grad 3 und 4 Infektionen assoziiert (9,7 % vs 2,4 %; p=0,01).

In einer weiteren randomisierten Studie erhielten 151 Patienten mit erstdiagnostiziertem oder rezidiviertem/refraktärem follikulärem Lymphom, die nach vier wöchentlichen Rituximab-Gaben keinen Krankheitsprogress gezeigt hatten, randomisiert entweder Rituximab nach 3, 5, 7 und 9 Monaten oder keine weitere Therapie [321]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 35 Monaten hatten Patienten im Rituximab-Erhaltungssarm ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben: 12 Monate ohne weitere Behandlung gegen 23 Monate mit Rituximab; p=0,02.

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse von 9 Studien wertete 2586 Patienten mit follikulärem Lymphom aus, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie bekommen hatten [319]. Hier zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom (HR 0,72, 95 % CI 0,57-0,91). Auch bestätigte sich die erhöhte Rate an Grad 3 oder 4 Toxizitäten, insbesondere Infektionen (RR 1,67, 95 % CI 1,40-2,00). Eine neuere Meta-Analyse individueller Patientendaten verschiedener Studien kam hinsichtlich des OS zu einem ähnlichen Ergebnis in der Gruppe der Patienten mit Rituximab-Erhaltung nach zweiter Therapielinie (HR 0,70, 95 % CI 0,54-0,91) [222]. Der Effekt war dabei unabhängig davon, ob die Patienten in der Induktionstherapie des Rezidivs Rituximab erhalten hatten oder nicht.

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Mit einem anti-CD20-Antikörper vorbehandelte Patienten, deren rezidiviertes follikuläres Lymphom auf eine Therapie mit Rituximab (als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie) angesprochen hat, soll eine Erhaltungstherapie mit Rituximab angeboten werden.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Weniger klar ist die Rolle einer Rituximab-Erhaltung bei Patienten, die in vorherigen Therapielinien bereits einen anti-CD20-Antikörper erhalten haben, da es hierzu keine randomisierten Studien gibt. In Übertragung der Ergebnisse des Benefits einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie erscheint es ratsam, Patienten mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie zu behandeln. Nicht sinnvoll erscheint eine Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten, deren Lymphom während der Rituximab-Erhaltungstherapie nach initialer Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Behandlung rezidiviert ist.

### 11.3.2. Obinutuzumab

11.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit Rituximab-refraktärem folliculärem Lymphom sollten mit einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie behandelt werden, sofern das Lymphom im aktuellen Rezidiv auf eine Obinutuzumab-haltige Induktionstherapie angesprochen hat.  <i>Cave: Zulassung von Obinutuzumab-Erhaltungstherapie im Rezidiv nur nach Therapie mit Bendamustin. Zulassung der Obinutuzumab-Erhaltungstherapie nur nach einer Bendamustin-Obinutuzumab Rezidiv-Induktionstherapie.</i>
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ very low Nicht berichtet ⊕⊖⊖⊖ very low	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

#### Hintergrund

In einer randomisierten Phase III-Studie erhielten Patienten mit rezidiviertem indolentem Lymphom, deren Erkrankung nicht oder nicht ausreichend auf Rituximab angesprochen hatte (kein Ansprechen oder Progress während einer Rituximab-haltigen Therapie oder Progress binnen sechs Monaten nach letzter Rituximab-Dosis als Teil einer Induktions- oder Erhaltungstherapie), Bendamustin als Monotherapie oder Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab [289]. Bei Patienten, deren Lymphom auf Bendamustin/Obinutuzumab angesprochen hatte, folgte eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (1000 mg alle zwei Monate für bis zu zwei Jahre). 321 (ca. 80 %) der eingeschlossenen Patienten hatten ein folliculäres Lymphom. In der Gesamtgruppe zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,8 Monaten ein signifikant längeres PFS in der Bendamustin/Obinutuzumab-Gruppe (HR 0,57, 95 % CI 0,44-0,73;  $p < 0,001$ ) sowie ein signifikant verlängertes OS (HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96;  $p = 0,027$ ). Nebenwirkungen waren dabei häufiger in der Kombinationsgruppe (Grad 3-5 bei 72,5 % der Bendamustin/Obinutuzumab behandelten Patienten und 65,5 % der Bendamustin-behandelten Patienten).

### 11.4. Strahlentherapie

11.15.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Rezidiven in den Stadien I und II kann eine Involved Site Radiotherapie erwogen werden.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Die Indikation zu einer Strahlentherapie im Rezidiv hängt im Wesentlichen vom Rezidivstadium und vom bisherigen Krankheitsverlauf ab. Kommt es nach kurativ intendierter Behandlung eines Patienten im limitierten Stadium zu einem Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsgebiets und ohne dass sich hierdurch ein fortgeschrittenes Stadium ergibt, so kann eine erneute Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden. War hierbei die initiale Therapie eine alleinige Lokaltherapie, so sollte eine Kombination aus lokaler Bestrahlung in Kombination mit Rituximab in Analogie zur Primärsituation erfolgen

(off-label Behandlung). Die Bedeutung des rezidivfreien Intervalls für die Beurteilung einer kurativen Therapieindikation ist aus der Literatur nicht abzuleiten.

Bei lokalisierten Rezidiven in fortgeschrittenen Stadien kann eine lokale Strahlentherapie mit 2x2 Gy eine weitere systemische Behandlung hinauszögern [187, 253, 322-325].

### 11.5. Autologe Transplantation

Das Ziel der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach erfolgter Rezidivtherapie ist die Verbesserung der Remissionstiefe und damit der Krankheitskontrolle und ultimativ die Verlängerung des Gesamtüberlebens.

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die autologe Stammzelltransplantation sollte ausgewählten Patienten mit frühem Progress der Erkrankung (innerhalb von zwei Jahren nach Immunchemotherapie) als Therapieoption angeboten werden.
	Starker Konsens

11.17.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die autologe Stammzelltransplantation kann ausgewählten Patienten mit rezidivierter Erkrankung als Therapieoption angeboten werden, wenn sich das Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach der Vortherapie entwickelt.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Zum Stellenwert der konsolidierenden ASZT beim rezidivierten folliculären Lymphom gibt es nur eine einzige randomisierte Studie [326]. Diese Studie wurde in der prä-Rituximab-Ära durchgeführt. Trotz der kleinen Fallzahl zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (55 % bzw. 58 % versus 26 % nach 2 Jahren) und des Gesamtüberlebens (77 % bzw. 71 % versus 46 % nach 4 Jahren) in den beiden ASZT-Armen (d.h. mit bzw. ohne in-vitro Purgung), verglichen mit einer konventionellen Therapie.

Seit der Einführung anti-CD20-Antikörper-basierter Kombinationstherapien wurde der Stellenwert der ASZT im Rezidiv bislang ausschließlich retrospektiv untersucht [290, 327-331]. Die Aussagekraft dieser Analysen ist begrenzt, insbesondere weil ein relevanter „selection bias“ nicht ausgeschlossen werden kann. Somit wird der Stellenwert der ASZT im Rezidiv weiterhin kontrovers diskutiert.

Zusammenfassend und gestützt von einer Konsensempfehlung der European Society for Blood and Marrow Transplantation [332] können folgende Aussagen getroffen werden:

- Je besser das Ansprechen auf die Rezidivtherapie, umso besser die Therapieergebnisse nach ASZT.
- Patienten mit Chemotherapie-resistenter Erkrankung profitieren nicht von einer ASZT.
- Es werden bessere Therapieergebnisse erzielt, wenn die ASZT im ersten Progress/Rezidiv durchgeführt wird, statt in späteren Rezidiven.
- Verglichen mit Patienten mit längerer Remissionsdauer nach Erstlinientherapie, profitieren besonders Patienten mit einem frühen Rezidiv oder Progress von einer ASZT.

- Als Richtwert kann ein Progress innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach einer Erstlinientherapie mit R-CHOP verwendet werden [290, 330, 333].
- Mit aktuellen Therapieprotokollen beträgt die therapieassoziierte Mortalität (d.h. innerhalb der ersten 100 Tage nach ASZT) weniger als 1 % [334].
- Langzeitbeobachtungen zeigen, dass es 10 Jahre nach ASZT nur noch sehr selten zu Rezidivereignissen kommt [335-338].

#### Patientenselektion

Nur ein Teil der Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung qualifiziert sich für dosisintensivierte Therapien. Es gibt keine strikten Entscheidungskriterien und die Indikation zur ASZT wird unter Berücksichtigung des Alters, des Allgemeinzustandes, der Begleiterkrankungen, der Organfunktionen und des Therapiewunsches des Patienten individuell gestellt.

#### Stammzellpräparat

Heutzutage werden überwiegend periphere Blutstammzellprodukte verwendet. Prinzipiell besteht bei autologen Stammzellpräparaten das Risiko einer Lymphomzellkontamination. Die Wirksamkeit von in-vitro oder in-vivo Purgungsverfahren konnte bislang nicht belegt werden [326, 334].

#### Hochdosisregime

Obwohl es keine in prospektiven Studien randomisiert geprüften Hochdosisregimes zur ASZT beim folliculären Lymphom gibt, werden in den meisten Kliniken das BEAM-Protokoll (BCNU/Carmustin, Etoposid, Ara-C/Cytarabin, Melphalan) oder die fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (12 Gy) in Kombination mit Cyclophosphamid eingesetzt [326, 332, 334, 339, 340]. In einer großen Registerstudie der EBMT konnte bislang kein Vorteil für die Hinzunahme von anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan) zum BEAM-Protokoll festgestellt werden [341].

11.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit chemosensitivem Rezidiv kann nach konsolidierender autologer Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie mit 4 Gaben Rituximab gegeben werden. <i>Cave: Off-label use Rituximab</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate Nicht berichtet ⊕⊕⊖⊖ low	Pettengell 2013 [319] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

#### Hintergrund

In einer randomisierten Studie aus der Prä-Rituximab-Ära mit 280 Patienten mit chemosensitivem Rezidiv eines folliculären Lymphoms führte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> im Abstand von 2 Monaten, insgesamt 4 Gaben) nach BEAM-basierter ASZT zu einer Halbierung des Rezidivrisikos in den ersten 2 Jahren, ohne erhöhte Rezidivrate in den Folgejahren. 10 Jahre nach ASZT betrug das Rezidivrisiko 38 % mit Erhaltungstherapie (95 % CI 30-46 %) gegenüber 60 % ohne Erhaltungstherapie (95 % CI 51-67 %; p=0,001) [338]. Weitere Studien zur Erhaltungstherapie nach ASZT existieren bislang nicht.

## 11.6. Allogene Transplantation

### 11.6.1. Grundlegendes zur allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom

Die Wirksamkeit der allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom basiert auf einem wirksamen Graft-versus-Lymphom-Effekt, der durch die Anti-Host-Aktivitäten der Spender-T-Zellen (Graft-versus-Lymphom-Effekt, GvL) vermittelt wird. Die Wirksamkeit des GvL-Prinzips zeigt sich durch:

- Verringerung der Rezidivrate über die Zeit bzw. Ausbleiben später Rezidive nach alloSZT, auch bei Verwendung Intensitäts-reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC). In nahezu allen retrospektiven Serien zur RIC alloSZT beim folliculären Lymphom mit längerer Nachbeobachtungszeit liegt das 5-Jahres-Rezidivrisiko unter 20 % [342-344] mit dem Hauptanteil an Rezidivereignissen innerhalb des ersten Jahres nach alloSZT und nur sehr wenigen jenseits der 3-Jahreslandmarke [342, 344-348]. In repräsentativen prospektiven Studien mit kürzerer Nachbeobachtung wird das 3-Jahresrezidivrisiko ebenfalls konstant unter 20 % angegeben [349-352]. Eine große Registeranalyse zur Wirksamkeit der alloSZT bei FL-Rezidiv nach autologer SZT konnte zeigen, dass die Remissionsdauern nach alloSZT die nach der vorausgegangenen autoSZT im Mittel um ein Vielfaches übersteigen [345]. Das folliculäre Lymphom dürfte damit die Lymphomentität mit der höchsten GvL-Sensitivität sein [343].
- Die chronische Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) als Ausdruck einer effektiven Anti-Rezipienten-Immunantwort ist mit einem verminderten Rezidivrisiko assoziiert [342, 343, 347, 353]. Demgegenüber sind die Rezidivraten bei Verwendung T-Zell-depletierter (immunologisch inerter) Transplantate erhöht [353, 354].
- Die Gabe von Donorlymphozyten (DLI) nach alloSZT ist beim folliculären Lymphom hoch wirksam [354, 355].

Das geringe Rezidivrisiko, das nur sehr seltene Vorkommen von Spätrezidiven und die fehlende Nachweisbarkeit von minimaler Resterkrankung nach alloSZT von Patienten mit folliculärem Lymphom sprechen dafür, dass es bei einem größeren Teil dieser Patienten tatsächlich zu einer kompletten Eradikation des folliculären Lymphoms gekommen sein könnte und somit kurative Effekte erzielt wurden.

Im Vergleich zu älteren Studien zur myeloablativen alloSZT hat sich die Verträglichkeit der alloSZT im Allgemeinen und beim folliculären Lymphom im Besonderen durch Verwendung von Konditionierungsstrategien mit RIC alloSZT deutlich verbessert. Auch bei Verwendung von modernen Transplantationsstrategien unter Verwendung von RIC ist jedoch von einer nicht rezidivbedingten kumulativen Mortalität (non-relapse mortality, NRM) zwischen 15 % und 35 % nach 2 Jahren nach Transplantation auszugehen [343-345, 347, 351, 353, 354]. Haupttodesursache ist die akute bzw. chronische GvHD.

Darüber hinaus führt die chronische GvHD im Kontext anderer Faktoren bei etwa einem Viertel der überlebenden transplantierten Patienten zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität [356].

### 11.6.2. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

11.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine allogene Stammzelltransplantation sollte insbesondere bei jüngeren Patienten im guten Allgemeinzustand bei Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und / oder Chemotherapie-refraktärem Krankheitsverlauf eines folliculären Lymphoms in Betracht gezogen werden.
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊕⊖⊖ low	Robinson 2013 [342], Robinson 2016 [345], Laport 2016 [350] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Generell ist die alloSZT immer dann eine Therapieoption, wenn sie potenziell mit einer besseren Prognose assoziiert ist als alternative Behandlungsmaßnahmen, d.h. wenn die Reduktion des krankheitsspezifischen Risikos durch die Transplantation das mit ihr verbundene behandlungsbedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zumindest aufwiegt [357]. Dies bedeutet, dass die Indikationsstellung zur alloSZT außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch transplantationsspezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten sowie die Spenderkompatibilität determiniert wird.

#### Krankheitsspezifische Kriterien

##### Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos beim folliculären Lymphom

In Abwesenheit validierter und standardisierter biologischer prognostischer Marker ist beim folliculären Lymphom die wesentliche prognostische Determinante das klinische Ansprechen bzw. die Remissionsdauer unter einer Standard-Erstlinientherapie (Chemoimmuntherapie mit anti-CD20-Antikörper-Erhaltung). Liegt diese unter 24 Monaten oder liegt eine primäre Refraktärität vor, ist von einer ungünstigen Prognose auszugehen (progression of disease within 24 months; POD24) [228, 348, 358]. Dies impliziert, dass der alloSZT kein Stellenwert in der Erstlinientherapie des folliculären Lymphoms zukommt. In der Zweitlinientherapie wird bei chemosensitiven Hochrisikopatienten (POD24) zunächst der autoSZT der Vorzug zu geben sein. Somit bliebe die alloSZT einerseits Patienten vorbehalten, die sich in der Rezidivsituation als Chemoimmuntherapie-refraktär erweisen und somit von einer autoSZT nicht längerfristig profitieren dürften [339, 348, 359], oder POD24-Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist [348]. Andererseits stellt die alloSZT eine Option dar für Patienten, bei denen es zum Rezidiv nach einer autoSZT gekommen ist, insbesondere, wenn die Remissionsdauer nach autoSZT nur kurz war (<12 Monate) [332, 336, 359]. Schließlich ist die alloSZT zu erwägen bei solchen Patienten, bei denen es mit oder ohne vorausgegangene autoSZT nach multiplen Therapielinien zu einer zunehmenden Erschöpfung der hämatopoetischen Reserve gekommen ist, sodass chemotherapeutische Verfahren nicht mehr anwendbar sind oder der Übergang in ein therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom droht.

#### Patientenspezifische Kriterien

##### Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

Remissionsstatus bei Transplantation, Alter und Allgemeinzustand beeinflussen die Transplantations-assoziierte Mortalität der alloSZT beim folliculären Lymphom signifikant [344, 345, 347, 351]. Allerdings werden auch beim refraktären folliculären Lymphom 5-

Jahres-Überlebensraten von 40 % oder mehr beobachtet [344, 347], sodass eine refraktäre Erkrankungssituation keine strikte Kontraindikation gegen eine alloSZT darstellt [359]. Ebenfalls bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen sind Begleiterkrankungen des Patienten [360] sowie die Spenderkompatibilität [361, 362], auch wenn hierfür keine folliculäre Lymphom-spezifischen Daten aus jüngerer Zeit vorliegen.

### 11.6.3. Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

11.20.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Patienten mit chemosensitivem folliculärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung angewendet werden.
	Starker Konsens

11.21.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Patienten mit chemorefraktärem folliculärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung unter Einbeziehung einer Ganzkörperbestrahlung angewendet werden.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

##### Konditionierungsintensität (myeloablativ vs reduzierte Intensität)

Obwohl das folliculäre Lymphom eine hochdosissensitive Erkrankung ist, ist die Verwendung myeloablativer Konditionierungsregimes (MAC) aufgrund von Patientenalter, Komorbidität und ggf. einer vorausgegangenen autoSZT oft problematisch. Auf der anderen Seite ist beim folliculären Lymphom ein wirksamer GvL-Effekt zu erwarten, der die Bedeutung der Konditionierungsintensität relativieren sollte. Durch die bisher größte internationale Registerstudie konnte diese Hypothese unlängst bestätigt werden, indem gezeigt wurde, dass RIC im Vergleich zu MAC mit signifikant geringerer NRM assoziiert war, welche sich in einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil übersetzte [344]. Im Gegensatz zu einer älteren Studie [346] wurde kein signifikanter Nachteil von RIC hinsichtlich der Rezidivinzidenz gesehen [344]. Dementsprechend sind alle jüngeren prospektiven Studien zur alloSZT beim folliculären Lymphom mit reduzierter Konditionierung durchgeführt worden [349-351, 363], sodass RIC zumindest bei sensitiver Erkrankung als Standard angesehen werden kann [348].

##### Konditionierungsregime

Studien zum Vergleich verschiedener RIC-Strategien beim folliculären Lymphom existieren bisher kaum. Als in Phase-II-Studien und Kohortenanalysen geeignet haben sich Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung (TBI) erwiesen und sollten daher bevorzugt werden. In einer retrospektiven Registeranalyse zum Vergleich von Fludarabin + Busulfan versus Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich sämtlicher untersuchter patientenrelevanter Endpunkte gezeigt werden [349]. Präliminäre Daten deuten auf eine mögliche Überlegenheit TBI-basierter Konditionierung hin, weshalb Autoren die Verwendung von TBI-Regimes zumindest bei refraktärer Krankheitssituation vorschlagen [347].

## Spenderauswahl

11.22.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Als Spender sollten HLA-identen Familienspender bevorzugt werden und, im Falle von deren Nichtverfügbarkeit, HLA-identen (10/10) unverwandte Spender.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Während sich in älteren Analysen signifikante Nachteile hinsichtlich NRM und Gesamtüberleben zuungunsten gematchter unverwandter Spender im Vergleich zu HLA-identen Familienspender ergaben [364], ließ sich dieser negative Effekt in aktuellen Analysen nicht mehr nachweisen [344, 345]. Der wesentliche Grund hierfür dürfte in der Optimierung der HLA-Typisierungsmethodik und somit der Spenderauswahl liegen. Dennoch stellen HLA-identen Familienspender auch beim follikulären Lymphom weiterhin die erste Präferenz dar [365], gefolgt von HLA-identen (10/10) unverwandten Spendern [362]. Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch bei Patienten mit malignem Lymphom haploidente Spender bei Verwendung einer selektiven in-vivo T-Zell-Depletion mit Post-Transplantations-Cyclophosphamid der HLA-identen Familien- bzw. Fremdspendertransplantation vergleichbare Ergebnisse liefern [366-368]. Dennoch erscheint die bisher verfügbare Evidenz nicht ausreichend, um die Haplo-Transplantation als äquivalente Alternative zur HLA-identen Fremdspendertransplantation anzusehen. Demgegenüber ist eine Gewichtung von Haplo-Transplantation und HLA-kompatibler (9/10) Fremdspendertransplantation anhand der aktuellen Datenlage nicht möglich, sodass bei Nichtverfügbarkeit beim follikulären Lymphom beide Optionen in Frage kommen, sofern das Erkrankungsrisiko dies rechtfertigt.

### Referenzen

- [187] Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58.
- [217] Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016;34:495-500.
- [222] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;76:216-225.
- [228] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522.
- [253] König L, Hörner-Rieber J, Bernhardt D, Hommertgen A, Rieken S, Debus J, et al. Response rates and recurrence patterns after low-dose radiotherapy with 4 Gy in patients with low-grade lymphomas. *Strahlenther Onkol* 2018;194:454-461.
- [271] Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2575-2582.
- [281] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.
- [287] van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.
- [288] Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (B021000). *Blood* 2013;122:1137-1143.
- [289] Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma

- (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.
- [290] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179.
- [291] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389.
- [292] Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y, Ueno H, Hagihara M, Watanabe K, et al. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *Int J Hematol* 2015;101:554-562.
- [293] Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1640-1646.
- [294] Morschhauser F, Mounier N, Sebban C, Brice P, Solal-Celigny P, Tilly H, et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumorburden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Cancer* 2010;116:4299-4308.
- [295] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071.
- [296] Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of retreatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-3143.
- [297] Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Dolores Caballero M, Gadeberg O, et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 2015;33:3467-3474.
- [298] Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, et al. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci* 2011;102:1698-1705.
- [299] Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.
- [300] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [301] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [302] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [303] Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, Ardeshtna KM, Kassam S, Sadullah S, et al. Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2018;181:555-559.
- [304] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [305] Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.
- [306] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.

- [307] Leonard JP, Trněný M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.
- [308] Andorsky DJ, Yacoub A, Melear JM, Coleman M, Kolibaba KS, Brooks HD, et al. Phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with double-refractory or early relapsed follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 2017;35:15\_suppl:7502.
- [309] Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, Ansell SM, Kuruwilla JG, Reeder CB, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 2018;131:182-190.
- [310] Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, Trotman J, Hess G, Hou JZ, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J Clin Oncol* 2018;36:2405-2412.
- [311] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase IIb study. *J Clin Oncol* 2016;34:2698-2704.
- [312] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:2169-2178.
- [313] Zinzani P, Wagner-Johnston N, Miller C, Ardesna K, Tertreault S, Assouline S, et al. DYNAMO: a phase 2 study demonstrating the clinical activity of duvelisib in patients with double-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology* 2017;35:69-70.
- [314] Fowler N, Nastoupil L, de Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen RW, et al. Ibrutinib combined with rituximab in treatment-naive patients with follicular lymphoma: arm 1 + arm 2 results from a multicenter, open-label phase 2 study. *Blood* 2016;128:1804.
- [315] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:826-833.
- [316] Swinnen LJ, Flowers CR, Wang D, Reid E, Fowler N, Cordero J, et al. Venetoclax (VEN), bendamustine (B) and rituximab (R) in patients (PTS) with relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): final results of a phase I study. *Hematological Oncology* 2017;35:90.
- [317] Zinzani PL, Topp MS, Yuen SLS, Rusconi C, Fleury I, Pro B, et al. Phase 2 study of venetoclax plus rituximab or randomized ven plus bendamustine + rituximab (BR) versus BR in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: interim data. *Blood* 2016;128:617.
- [318] Nastoupil LJ, Westin J, Fowler NH, Fanale M, Samaniego F, Oki Y, et al. High response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: interim results of an open-label, phase II study. *Hematological Oncology* 2017;35:120-121.
- [319] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
- [320] van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.
- [321] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.
- [322] Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15:262-268.
- [323] Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31.
- [324] Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Aleman BMP, Dewit LGH, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-2480.
- [325] Schmidberger J, Hey-Koch S. Strahlentherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen. *Der Onkologe* 2015;21:913-924.
- [326] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927.
- [327] Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.

- [328] le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135.
- [329] Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671.
- [330] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [331] Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández MT, et al. Progression-free survival at 2 years post-autologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med* 2017;6:2766-2774.
- [332] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-1021.
- [333] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [334] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1624-1630.
- [335] Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberger D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559.
- [336] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:722-728.
- [337] Metzner B, Pott C, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:1609-1615.
- [338] Pettengell R, Uddin R, Boumendil A, Robinson SP, Smith G, Hawkins T, et al. Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT Lymphoma Working Party LYM1 trial. *Hematological Oncology* 2017;35:32-33.
- [339] Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous hematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007;21:2324-2331.
- [340] El-Najjar I, Boumendil A, Luan JJ, Bouabdallah R, Thomson K, Mohty M, et al. The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem-cell transplantation in the modern era: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Ann Oncol* 2014;25:2224-2229.
- [341] Bento L, Boumendil A, Finel H, Le Gouill S, Amorim S, Monjanel H, et al. Radioimmunotherapy-augmented BEAM chemotherapy vs BEAM alone as the high-dose regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed follicular lymphoma (FL): a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party Bone Marrow Transplant 2017;52:1120-1125.
- [342] Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT Bone Marrow Transplant 2013;48:1409-1414.
- [343] Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J, et al. The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1746-1753.
- [344] Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124:1733-1742.
- [345] Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Ann Oncol* 2016;27:1088-1094.
- [346] Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:236-245.

- [347] Heinzelmann F, Bethge W, Beelen DW, Engelhard M, Kröger N, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:654-662.
- [348] Hamadani M, Horowitz MM. Allogeneic transplantation for follicular lymphoma: does one size fit all? *J Oncol Pract* 2017;13:798-806.
- [349] Epperla N, Ahn KW, Armand P, Jaglowski S, Ahmed S, Kenkre VP, et al. Fludarabine and busulfan versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as reduced-intensity conditioning for allogeneic transplantation in follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:78-85.
- [350] Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and high-dose rituximab for allogeneic hematopoietic cell transplantation for follicular lymphoma: a phase two multicenter trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1440-1448.
- [351] Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007;21:2316-2323.
- [352] Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:211-217.
- [353] Delgado J, Canals C, Attal M, Thomson K, Campos A, Martino R, et al. The role of in vivo T-cell depletion on reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with follicular lymphoma. *Leukemia* 2011;25:551-555.
- [354] Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:3695-3700.
- [355] Mandigers CM, Raemaekers JMM, Schattenberg AVMB, Roovers EA, Bogman MJT, van der Maazen RWM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with T-cell-depleted marrow grafts for patients with poor-risk relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Haematol* 1998;100:198-206.
- [356] Pidala J, Anasetti C, Jim J. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;114:7-19.
- [357] Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:579-590.
- [358] Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:358-364.
- [359] Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1037-1056.
- [361] McClune BL, Ahn KW, Wang HL, Antin JH, Artz AS, Cahn JY, et al. Allotransplantation for patients age  $\geq 40$  years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:960-968.
- [362] Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P, Beelen D, et al. Deutscher Konsensus 2013 zur immunogenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. Available from: <http://www.dag-kbt.de>.
- [363] Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1051-1057.
- [364] Burchert A, Müller MC, Kostrewa P, Erben P, Bostel T, Liebler S, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1429-1435.
- [365] Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, Confer DL, Devine SM, Horowitz MM, et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:4-7.
- [366] Kanate AS, Mussetti A, Kharfane-Dabajia MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016;127:938-947.
- [367] Dietrich S, Finel H, Martinez C, Tischer J, Blaise D, Chevallier P, et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation

for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 2016;30:2086-2089.

[368] Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3141-3149.

---

## **Prisca A et al., 2017 [4].**

Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia: a practice guideline

### **Zielsetzung**

[...] to systematically review and update the literature on rituximab in lymphoma and CLL given many recent publications and updates, and provide evidence-based consensus guidelines for its rational use.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Unklar, ob Patientenvertretungen in die Leitlinienerstellung einbezogen wurden;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Literatur dargelegt, Datenextraktion von Qualitätskriterien erwähnt, aber unklar, ob eine Qualitätsbewertung der Primärstudien erfolgte;
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind identifizierbar, Evidenzbewertung und Graduierung der Empfehlungen fehlen;
- Weder Gültigkeit noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

#### Recherche/Suchzeitraum:

This evidentiary base is composed of three parts: the evidentiary base of Version 2, the results of the updated search executed in March 2012 and the content of a further update executed in October 2013.

For this update, a search for guidelines was undertaken in the Inventory of Cancer Guidelines (SAGE), the National Guideline Clearing House, the CMA Infobase and on the websites of international guidelines developers such as the National Institute for Clinical Excellence (UK) (NICE), the Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), the Australian National Health and Medical Research Council and the New Zealand Guidelines Group.

The literature was systematically searched using MEDLINE (Ovid, March 2006 to October 2013), EMBASE (Ovid, March 2006 to October 2013) and the Cochrane Library (22 October 2013). In addition, abstracts from the American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2006-2013) were searched.

#### LoE

Keine Angaben

#### GoR

The working group developed a set of initial recommendations through consideration of the aggregate evidence quality, the potential for bias in the evidence and the probable benefits and harms of rituximab in patients with lymphoma and CLL.

*Eine Graduierung der Empfehlungen konnte nicht identifiziert werden.*

## **Empfehlungen**

### **Indolent/Mantle Cell Lymphoma**

#### **Patients with relapsed/refractory disease**

For previously treated patients with indolent histology CD20-positive B-cell lymphomas, excluding SLL:

- Patients who have not previously received rituximab and who are appropriate candidates for chemotherapy should receive this chemotherapy in combination with rituximab or as rituximab monotherapy.
- Patients who have previously received rituximab (including combination rituximab-chemotherapy, rituximab monotherapy, or maintenance rituximab) and who have achieved a response of at least one year's duration from the last rituximab administration and who are appropriate candidates for therapy should receive this therapy in combination with rituximab or as rituximab monotherapy.

#### **Hintergrund**

---

The DSG [...] considered the role of rituximab beyond first-line therapy. Five studies [39-43], represented by nine publications, were included. Three studies had a population of patients with follicular lymphoma or MCL [41-43]; the other two studies included patients with NHL [39, 40]. The recommendation [...] for previously treated rituximab-naive patients is based on the improved survival and time to progression (TTP) observed with the addition of rituximab to fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (FCM) reported by Forstpointner et al. [41] and Dreyling et al. [70], and the improved TTP reported in the study of CHOP ± rituximab by van Oers et al. [42].

The role of rituximab in combination with chemotherapy for patients previously treated with rituximab (alone or in combination) is much less clearly defined. None of the randomised trials included patients who had previously received rituximab. The DSG is unable to offer definitive recommendations where no direct evidence exists, but recognises the need of practitioners and policy-makers for guidance in this situation. The addition of rituximab to chemotherapy in patients beyond first-line treatment is associated with improved TTP and, in one trial, survival. The re-use of therapies that have previously been effective for a given patient is a common strategy when managing patients with indolent lymphomas. Data from trials of rituximab monotherapy suggest that in a selected population of rituximab-sensitive patients, a response rate comparable to that observed in first-line treatment can be observed [65]. Cumulative toxicity from multiple treatments with rituximab is not expected. Based upon these data, and the consensus of the members of the Hematology DSG, the group recommends that patients previously treated with rituximab who remain sensitive to this agent, and who are appropriate candidates, should receive chemotherapy in combination with rituximab. Although no evidence-based definition of rituximab sensitivity exists, the DSG considers relapse 1 year or more after treatment with rituximab to be a reasonable threshold. In addition, the group considered patients who remained stable for 1 year after the last dose of maintenance rituximab to be rituximab-sensitive.

#### **Rituximab maintenance treatment**

For patients with indolent histology CD20-positive B-cell lymphomas, excluding SLL, who respond to treatment with combination chemotherapy and/or rituximab, this treatment should be followed by the use of maintenance rituximab.

#### **Hintergrund**

---

Nine RCTs [42,60,63-67,71,72], represented by 22 publications, were included. Six studies had a population of patients with follicular lymphoma [42,61,63,67,71,72], two studies included patients with MCL [60,64] and two studies included patients with NHL or indolent lymphoma [65,66]. The Hainsworth et al. study [65] compared rituximab maintenance with rituximab re-treatment; all the other studies compared rituximab maintenance with observation. Two of the trials had two randomisations, the second of which tested for rituximab maintenance [42,67]. Therefore, depending on the trials' first phase, some patients in rituximab maintenance group had already been exposed to rituximab (all the patients from the PRIMA study [72], the FILML17638 study [63], the Forstpointner et al. study [64]).

Most studies have shown clinically important improvements in disease control and three trials have shown prolongation of survival [64,66,73]. In patients receiving therapy for relapsed follicular lymphoma, there are clear benefits in disease control and survival attained with the use of [maintenance rituximab]. Six studies reported on PFS [42,63,65-67,72]. The meta-analysis showed a pooled hazard ratio for the six RCTs of 0.53 (95% confidence interval 0.47-0.59). The benefit in disease control is preserved even in patients who have received combination chemotherapy that includes rituximab. Following front-line therapy, [maintenance rituximab] has similarly resulted in prolonged PFS and overall survival. However, this strategy has only been studied following combination chemotherapy without rituximab. The DSG believed strongly that the body of evidence to date supports extending the use of [maintenance rituximab] to the front-line setting following chemotherapy with rituximab. The group consensus was influenced by the sizable magnitude of benefit in disease control in this setting and the preservation of this benefit following rituximab-based chemotherapy noted in the relapsed setting. Data are available on the use of maintenance rituximab (MR) following rituximab monotherapy in both front-line and relapsed setting. Based on the improvement in PFS in those trials as well as the consistent benefit of this strategy, the DSG also recommends the use of MR in those patients initially receiving rituximab monotherapy.

Given the inclusion of a number of non-follicular indolent histologies in four of the six trials and the comparable activity of rituximab in follicular lymphoma and other non-follicular indolent histologies, the DSG recommends that data from follicular lymphoma be generalised to these histologies (including marginal zone lymphoma [MZL] and lymphoplasmacytic lymphoma) [...].

#### Referenzen

[39] Leonard J, Jung SH, Johnson JL, Bartlett N, Blum KA, Cheson BD, et al. CALGB 50401: a randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(15\_suppl):8000.

[40] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2453-2463.

[41] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(10):3064-3071.

[42] van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108(10):3295-3301.

[43] Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5156-5164.

- [60] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti S, Bertoni F, Waltzer U, Fey F, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss group for clinical cancer research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005;23:705-711.
- [61] Ghielmini ME, Hsu Schmitz S, Martinelli G, Peccatori F, Hess U, Fey M, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma (FL) receiving single agent rituximab at two different schedules in study SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2009;27(no. 15\_suppl):8512.
- [63] Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, Baldini L, De Angelis F, Tucci A, et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3351-3359.
- [64] Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108(13):4003-4008.
- [65] Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Van Lackey L, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma – a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1088-1095.
- [66] Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1607-1614.
- [67] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1624-1630.
- [70] Dreyling M, Forstpointner R, Gramatzki M, Böck H, Hänel M, Seymour J, et al. Rituximab maintenance improves progression-free and overall survival rates after combined immuno-chemotherapy (R-FCM) in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphoma: Final results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2006;24(18\_suppl):7502.
- [71] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416-4423.
- [72] Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(3759):42-51.
- [73] van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2853-2858.

---

## National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [3].

### B-Cell Lymphomas

#### 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 der Darstellung von Behandlungsmethoden differenziert nach Therapielinie (Zweit-, Dritt- und weitere Folgelinie) 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.

#### LoE/GoR

*Tabelle 1: 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.

#### Sonstige methodische Hinweise

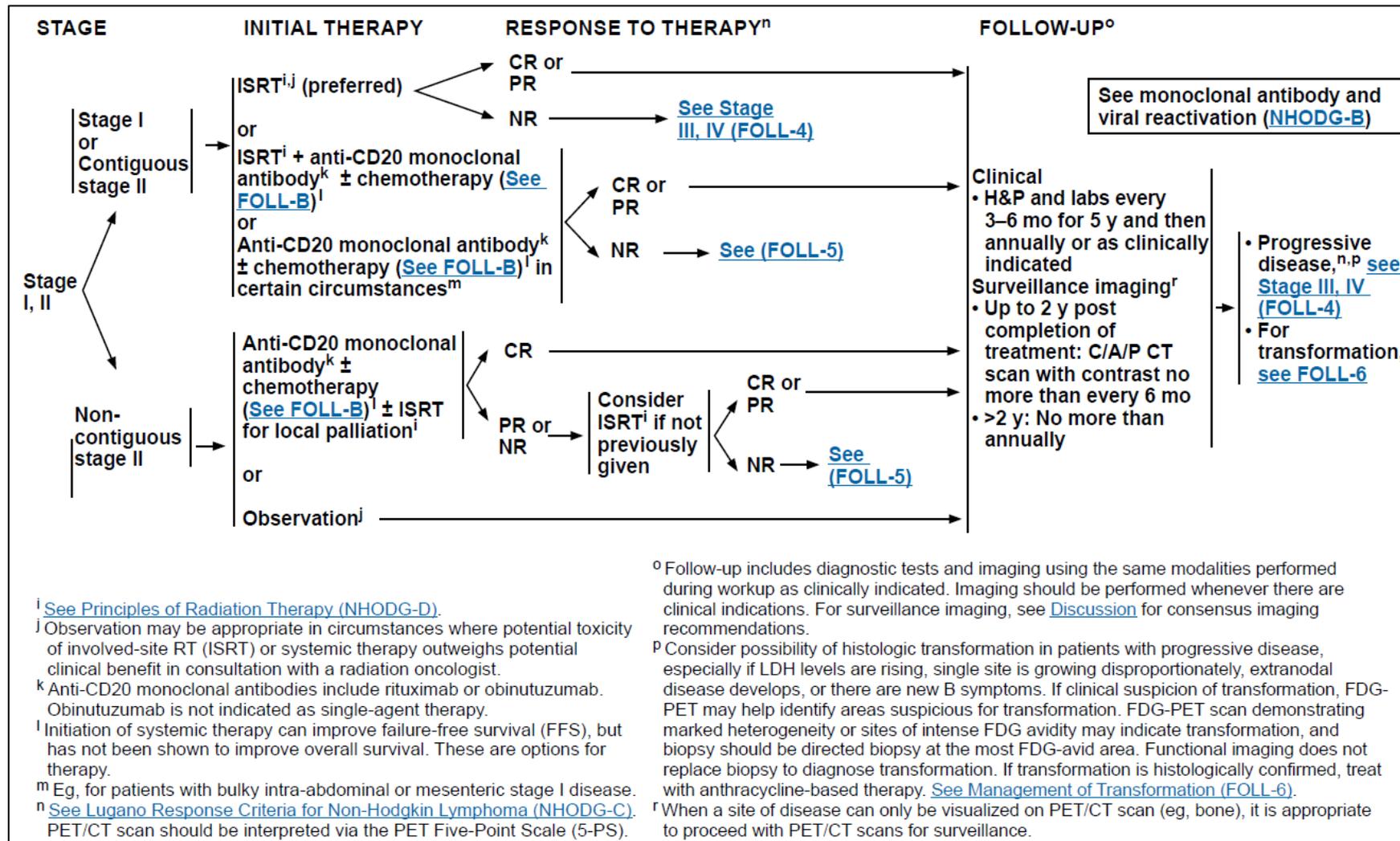
*Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.*

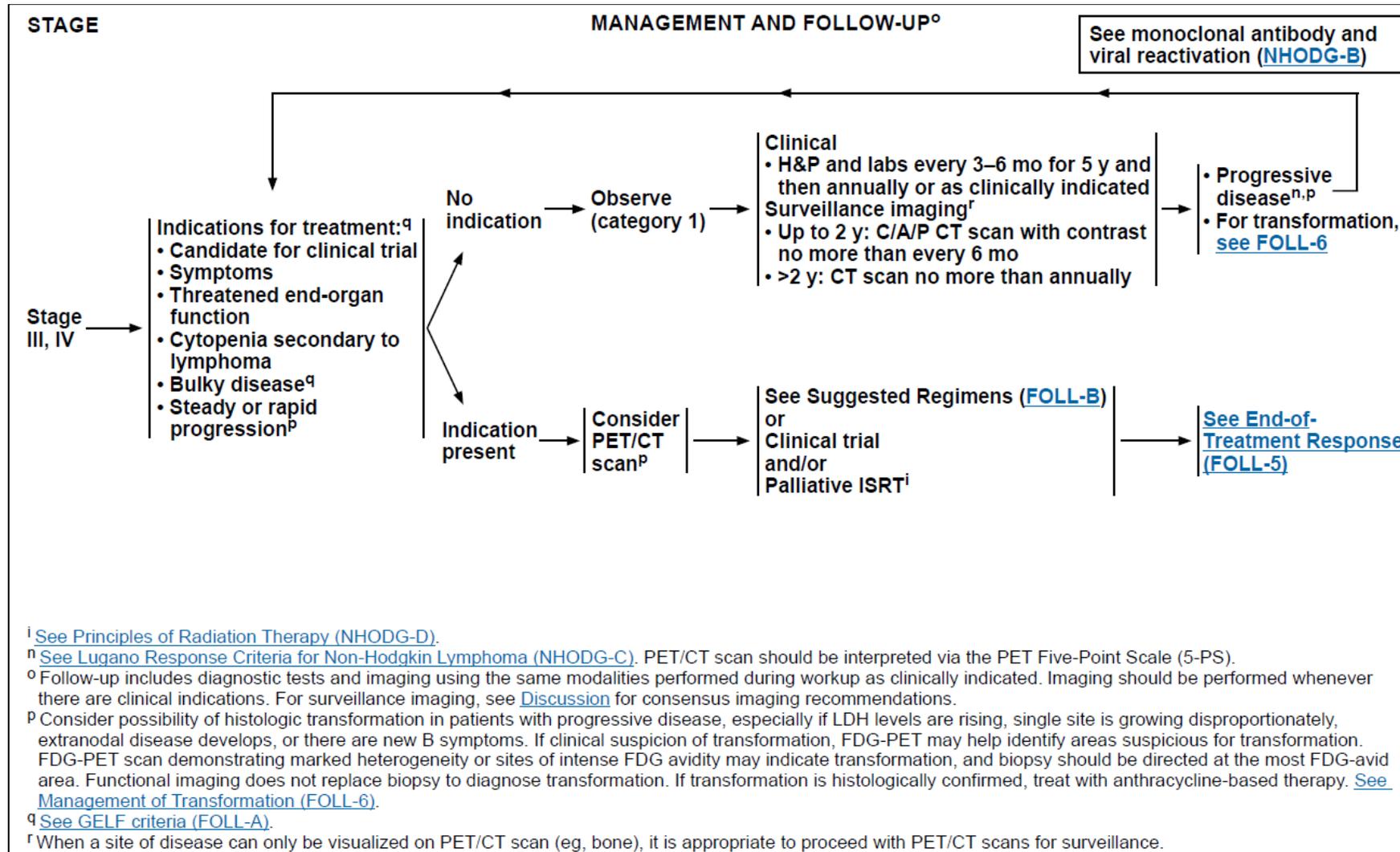
---

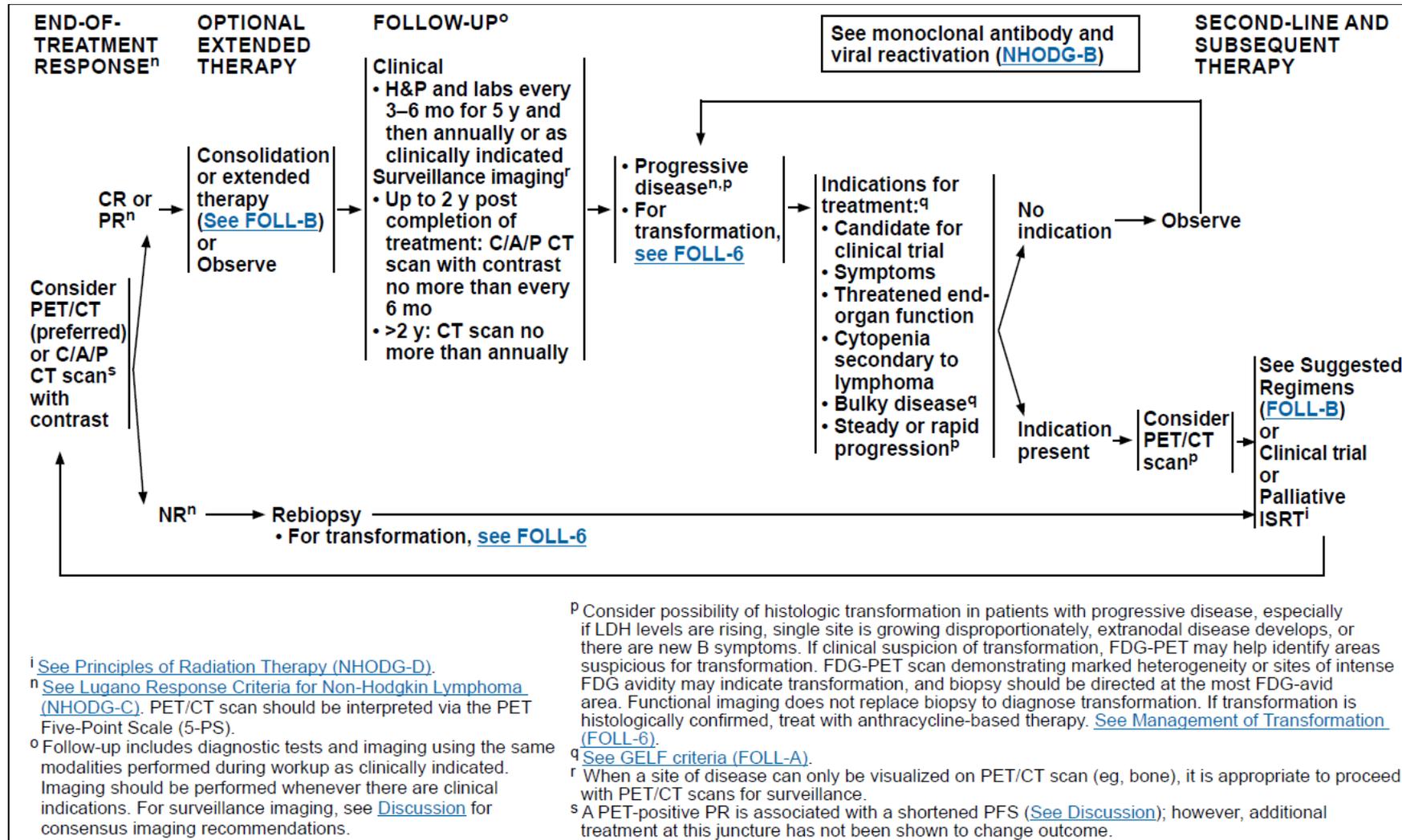
<sup>1</sup> Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet (last updated: September 21, 2021).

## Empfehlungen

### Follicular Lymphoma (grade 1 – 2)







## Suggested Treatment Regimens

<b>SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY</b>
<p><b>Preferred regimens<sup>j</sup></b> (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustine<sup>k,l</sup> + obinutuzumab<sup>m</sup> or rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine)</li> <li>• CHOP + obinutuzumab<sup>m</sup> or rituximab</li> <li>• CVP + obinutuzumab<sup>m</sup> or rituximab</li> <li>• Lenalidomide + rituximab</li> </ul> <p><b>Other recommended regimens</b> (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibritumomab tiuxetan<sup>g</sup></li> <li>• Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 monoclonal antibody therapy)</li> <li>• Lenalidomide + obinutuzumab</li> <li>• Obinutuzumab</li> <li>• Rituximab</li> <li>• <a href="#">See Second-line Therapy for DLBCL (BCEL-C 2 of 5)</a> without regard to transplantability</li> </ul>

<b>SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM</b> (if none of the therapies is expected to be tolerable in the opinion of treating physician)
<p><b>Preferred regimen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> weekly for 4 doses)</li> </ul> <p><b>Other recommended regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorambucil ± rituximab</li> <li>• Cyclophosphamide ± rituximab</li> <li>• Ibritumomab tiuxetan<sup>g</sup> (category 2B)</li> </ul>

<b>SECOND-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING</b> (optional)
<p><b>Preferred regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab maintenance 375 mg/m<sup>2</sup> one dose every 12 weeks for 2 years (category 1)</li> <li>• Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)</li> </ul> <p><b>Other recommended regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• High-dose therapy with autologous stem cell rescue</li> <li>• Allogeneic hematopoietic cell transplant for highly selected patients)</li> </ul>

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

[See Third-Line and Subsequent Therapy \(FOLL-B 3 of 5\)](#)  
[See Footnotes on FOLL-B 3 of 5](#)

### THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY

- PI3K inhibitors
  - ▶ Relapsed/refractory after 2 prior therapies
    - ◊ Copanlisib<sup>n</sup>
    - ◊ Duvelisib<sup>n</sup>
    - ◊ Idelalisib<sup>n</sup>
  - ▶ Relapsed/refractory after 3 prior therapies
    - ◊ Umbralisib<sup>n</sup>
- EZH2 inhibitor
  - ▶ Tazemetostat
    - ◊ EZH2 mutation positive relapsed/refractory disease after 2 prior therapies
    - ◊ EZH2 wild type or unknown relapsed/refractory disease in patients who have no satisfactory alternative treatment options
- Anti CD-19 CAR T-cell Therapy (only after ≥2 lines of systemic therapy)
  - ▶ Axicabtagene ciloleucel<sup>o</sup>

### THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM

- Umbralisib (relapsed/refractory after 3 prior therapies)<sup>n</sup>

### HISTOLOGIC TRANSFORMATION TO DLBCL

- Anti CD-19 CAR T-cell Therapy (only after ≥2 prior chemoimmunotherapy regimens)<sup>o,p</sup>
  - ▶ Axicabtagene ciloleucel
  - ▶ Lisocabtagene maraleucel
  - ▶ Tisagenlecleucel

<sup>a</sup> See references for regimens on [FOLL-B 4 of 5](#) and [FOLL-B 5 of 5](#).

<sup>b</sup> The choice of therapy requires consideration of many factors, including age, comorbidities, and future treatment possibilities (eg, HDT with ASCR). Therefore, treatment selection is highly individualized.

<sup>c</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>g</sup> Selection of patients requires adequate marrow cellularity >15% and <25% involvement of lymphoma in bone marrow, and platelets >100,000. In patients with prior autologous stem cell rescue, referral to a tertiary care center is highly recommended for ibritumomab tiuxetan. If ibritumomab tiuxetan is considered, bilateral cores are recommended and the pathologist should provide the percent of overall cellular elements and the percent of cellular elements involved in the marrow. As of 2010, updates suggest a trend towards an increased risk of MDS with RIT. Cytogenetics/FISH assessment for MDS markers is recommended for patients receiving RIT.

<sup>j</sup> Generally, a first-line regimen is not repeated.

<sup>k</sup> Prophylaxis for PJP and VZV should be administered; see [NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).

<sup>l</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>m</sup> The clinical trial evaluating this regimen included obinutuzumab maintenance. The use without maintenance was an extrapolation of the data. Obinutuzumab is preferred in patients with rituximab refractory disease, which includes disease progressing on or within 6 months of prior rituximab therapy.

<sup>n</sup> See [Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).

<sup>o</sup> See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).

<sup>p</sup> Patients should have received at least one anthracycline or anthracenedione-based regimen, unless contraindicated.

Referenzen

Zweit- und Folgelinie

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1081-1093.

Copanlisib

Dreyling M, Santoro A, Mollica L, Leppä S, Follows GA, Lenz G, et al. Long-term efficacy and safety from the copanlisib CHRONOS-1 study in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Blood* 2018; 132:1595.

Dreyling M, Santoro A, Mollica L, Leppä S, Follows GA, Lenz G, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(35):3898-3905.

Duvelisib

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, Tetreault S, Assouline SE, Mayer J, et al. DYNAMO: A phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37(11):912-922.

Idelalisib

Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.

Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102(4):e156-e159.

Lenalidomid (in Kombination mit Rituximab)

Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(31):3635-3640.

Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5404-5409.

Ibritumomab-Tiuxetan

Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3262-3269.

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2453-2463.

Rituximab

McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2825-2833.

Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416-4423.

Tazemetostat

Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, Phillips TJ, Ribrag V, Campbell P, et al. Phase 2 multicenter study of tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood* 2019; 134:123.

Umbralisib

Zinzani PL, Samaniego F, Jurczak W, Ghosh N, Derenzini E, Reeves JA, et al. Umbralisib, the once daily dual inhibitor of PI3K $\delta$  and casein kinase-1 $\epsilon$  demonstrates clinical activity in patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase 2 Global Unity-NHL trial. *Blood* 2020;136:34-35.

Rituximab Erhaltungstherapie

van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2853-2858.

Obinutuzumab Erhaltungstherapie

Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma

(GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1081-1093.

#### CAR T-Zell-Therapie

##### Axicabtagen-Ciloleucelel

Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Primary analysis of Zuma-5: A phase 2 study of Axicabtagene Ciloleucelel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood* 2020;136:40-41.

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucelel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531-2544.

Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucelel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):31-42.

##### Lisocabtagene Maraleucelel

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucelel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396(10254):839-852.

##### Tisagenlecleucelel

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucelel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.

## 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 am 12.12.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	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])

#	Suchfrage
11	#5 OR #8 OR #9 OR #10
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])

## Leitlinien in PubMed am 12.12.2022

verwendete Suchfilter:

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

#	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*)
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, abgeschlossen 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)*
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLm\\_S3\\_Folikulaeres\\_Lymphom\\_2020-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLm_S3_Folikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf).
2. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI\\_S3\\_Folikulaeres\\_Lymphom\\_2020-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI_S3_Folikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf).
3. **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).
4. **Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a practice guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2017;29(1):e13-e28.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-276-z

<b>Verfasser</b>	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	30. November 2023

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

<b>Indikation</b>
Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<i>Hinweis: Der Text wurde in freier Form verfasst, weil zusätzliche Fragen beantwortet werden.</i>
Bei einem Rezidiv eines follikulären Lymphoms (FL) sollte zunächst eine Lymphknotenbiopsie oder (wenn ohne Komplikationen gut möglich) eine Lymphknotenexstirpation erfolgen. Diese Untersuchung ist aus vielen Gründen sinnvoll. Sie dient dazu: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ den erneuten Nachweis der Grunderkrankung (FL) in der gleichen histologischen Ausprägung zu erbringen;</li> <li>➤ weitere molekulare und molekulargenetische Eigenschaften des FL zu sichern;</li> <li>➤ die nicht seltene Transformation in ein aggressives Lymphom (ein FL Grad 3 oder ein DLBCL) zu erkennen;</li> <li>➤ ein „composite lymphoma“ als die gleichzeitige Existenz verschiedener (niedrig- oder hochmaligner Entitäten auszuschließen);</li> </ul>

- nachzuweisen, ob CD20 oder andere therapeutische Targets im Lymphomgewebe nachgewiesen werden können (intensiv mit CD20-MAB vorbehandelte FL können CD20-negativ sein).

Alle diese am Rezidivgewebe gewonnenen Informationen sind deshalb von Bedeutung, weil sie in Veränderungen in der Lymphomtherapie resultieren (z. B. der Verzicht auf Rituximab auf ein im Rezidiv CD20-negatives FL).

Wie bei der Erstlinienbehandlung wird erst beim Auftreten krankheitsbedingter Beschwerden oder (auch bei noch asymptomatischen Patienten) bei unmittelbar bevorstehenden schweren Gesundheitsstörungen – etwa durch ein Bulk-Lymphom in der Leberpforte oder im Mesenterium oder im Bereich der Harnleiter – therapiert (1, 2).

Falls eine Therapieindikation besteht, wird als nächstes der Allgemeinzustand (ECOG) und die Organfunktion geprüft, um zu entscheiden, welche Therapieplattform für den Patienten geeignet ist. Bei schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 3–4) kommen eine Behandlung mit Rituximab als Monotherapie, die Kombination aus Rituximab + Lenalidomid, die Gabe von Chlorambucil oder (bei sehr alten, fragilen oder komorbiden Patienten) eine rein supportive Therapie (Best Supportive Care, BSC) in Betracht.

Bei fitten Patienten, unabhängig vom Alter, sind verschiedene Therapieoptionen gegeben: Falls der Patient weiterhin CD20 auf seinen Lymphomzellen exprimiert, ist Mosunetuzumab eine Therapieoption, weiterhin CD19-spezifische CAR-T-Zellen, in diesem Fall Tisagenlecleucel sowie für fitte Patienten bis zu einem Alter von ca. 65 Jahren eine allogene Stammzelltransplantation. Weitere Therapieoptionen sind Rituximab + Lenalidomid oder eine Chemoimmuntherapie, bestehend aus Rituximab + CHOP, Rituximab + Bendamustin, Rituximab + CVP oder die Kombination aus Obinutuzumab mit den genannten Chemotherapie-Komponenten. Hier ist zu berücksichtigen, welche Vortherapien der Patient erhalten hat und ob es sich um eine potenziell chemorefraktäre Erkrankung handelt.

Konkret hängt die Entscheidung für oder gegen eine dieser verschiedenen Behandlungen von den folgenden Faktoren ab:

- zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose (POD24 – Progression of Disease within 24 months);
- zeitlicher Abstand vom Ende der letzten Therapie bis zum Auftreten des aktuellen Rezidivs (Remissionsdauer);
- Zahl und Art (Intensität) der vorangegangenen Behandlungen;
- Verträglichkeit beziehungsweise Nebenwirkungen der bisherigen hämatologischen Behandlungen (insbesondere Schädigung des Knochenmarks, immunologische Defekte, sekundäre Infektionen und – etwa kardiale und neurologische – Organtoxizität).

Die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel kann gemäß dem Zulassungsstatus erst ab dem 3. Rezidiv erfolgen (3). Idelalisib als zugelassener PI3K-Inhibitor wird zwar bei den Leitlinien der DGHO in der Liste der Therapiemodalitäten besprochen, im Flowsheet jedoch nicht erwähnt (1).

Die amerikanischen Guidelines des NCCN enthalten neben den oben genannten Behandlungsmöglichkeiten weitere zusätzliche Vorschläge:

- die Kombination aus Chlorambucil + Rituximab;
- Lenalidomid + Obinutuzumab;

- Tazemetostat (in Deutschland nicht für das FL zugelassen (4));
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzellrescue;
- Copanlisib (ebenfalls in Deutschland nicht erhältlich (5)).

*Ist es in der Versorgung in Deutschland üblich, dass die Patientinnen und Patienten nach ein oder zwei Chemoimmuntherapien eine weitere Chemoimmuntherapie erhalten?*

Die Therapie des rezidierten FL ist eine individuelle Entscheidung und hängt von vielen Faktoren ab: Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie Komorbiditäten und Organschäden, Zahl und Art der vorausgegangenen Behandlungen sowie zeitlicher Abstand zwischen Erstdiagnose und Erreichen einer Behandlungsbedürftigkeit und Remissionsdauer zwischen den Behandlungen, Patientenwunsch/-präferenz sowie örtliche Kapazitäten auch für und Erfahrung mit einer intensiven hämatologischen Therapie (allogene Stammzelltransplantation, CAR-T-Zell-Therapie).

Bis zur Zulassung von immuntherapeutischen Optionen, z. B. Mosunetuzumab oder CD19-spezifische CAR-T-Zellen, war es durchaus gängige Praxis, dass Patienten mit einer Chemoimmuntherapie oder auch einer alleinigen Immuntherapie (Rituximab, Obinutuzumab) behandelt werden. Entsprechend dem Krankheits- und Therapieverlauf hat sich durch die Zulassung von Mosunetuzumab und CD19-spezifischen CAR-T-Zellen der Therapiealgorithmus geändert – viele Patienten erhalten nicht eine erneute Chemoimmuntherapie, sondern eine T-Zell-basierte Immuntherapie.

*Welche Therapieoptionen sind im Anwendungsgebiet konkret unter der Chemoimmuntherapie zu fassen?*

Zur eigentlichen Chemoimmuntherapie zählen die Gabe eines gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörpers (Rituximab oder Obinutuzumab) zusammen mit verschiedenen Chemotherapeutika. Dabei sind folgende Kombinationen etabliert (1):

- Obinutuzumab + Bendamustin;
- Obinutuzumab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP);
- Obinutuzumab + Chlorambucil;
- Obinutuzumab + Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP);
- Rituximab + Bendamustin;
- Rituximab + Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP);
- Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP).

Die Kombination aus Rituximab + Lenalidomid zählt nicht im engeren Sinne dazu, da Lenalidomid ein Immunmodulator und kein Chemotherapeutikum ist (6).

*Wie ist derzeit der Stellenwert von Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab im benannten Anwendungsgebiet in der Versorgungspraxis in Deutschland?*

Die Registerstudie MZoL-FL 2019 gibt als primäres Prüfziel unter anderem die Frage nach der Behandlungsstrategie bei Marginalzonenlymphom und FL und nach dem Therapieergebnis der gewählten Strategie vor (7). Seit der Zulassung von Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel sind Patienten – insbesondere mit kurzer Remissionsdauer nach Chemoimmuntherapie – vermehrt mit diesen beiden Produkten behandelt worden.

*Wie sind die Chemoimmuntherapien gegenüber den neuen zugelassenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet zu bewerten?*

Bei der Beantwortung dieser Frage sind einige Limitationen zu beachten:

- Es gibt keine prospektiven Studien, die randomisiert die Wirksamkeit einer Chemoimmuntherapie mit entweder Mosunetuzumab oder Tisagenlecleucel vergleichen.
- Bisher wurden Chemoimmuntherapien vor allem in der Erstliniensituation untersucht – vergleichende Studien zwischen den einzelnen Regimes in der Zweit- oder Drittlinienbehandlung fehlen bisher.
- Bisher wurden Mangels randomisierter Studien zwei alternative Analysen als Surrogat durchgeführt: i) Propensity Score Matching (für CD19-spezifische CAR-T-Zellen) und ii) Vergleich des PFS nach Mosunetuzumab vs. PFS der letzten Vortherapie.
- Es fehlen Studien zur Sequenz der verschiedenen Schemata nach dem Auftreten von Rezidiven nach CAR-T-Zell-Therapie.

Damit bleibt nur eine orientierende Einschätzung durch Gegenüberstellung von Studienergebnissen:

- Mosunetuzumab erreichte bei 65 Patienten mit FL nach einem Median von drei Vorbehandlungen in einer Phase-I-Dosiseskalationsstudie ein Gesamtansprechen von 66,2 % und eine komplette Remission von 48,5 %, was im Median 16,8 Monate bei allen Patienten und 20,4 Monate bei Patienten, die eine komplette Remission erreicht haben, anhielt (8).
- Mosunetuzumab führte nach einem Median von drei vorangegangenen Behandlungen zu einem kompletten Ansprechen bei 54 von 90 Patienten (60,0 %) in einer einarmigen multizentrischen Phase-II-Studie; das mediane Follow-up lag bei 18,3 Monaten (9). Nach 24 Monaten waren noch 79,5 % der Patienten mit komplettem Ansprechen in Remission ihres FL (10).
- In einer weiteren Studie wurden die Ergebnisse von Budde et al. (9) mit einer Real-world-Behandlung von Patienten mit drei oder mehr vorangegangenen Therapien verglichen, die bei ihrem Rezidiv eine dem jeweiligen Standard entsprechende konventionelle Behandlung erhielten und damit als externe Kontrolle fungieren konnten (11). Dabei war die Rate des Gesamtansprechens gleich (Mosunetuzumab [M]: 80 % von 90 Patienten; konventionelle Behandlung [kB]: 75 % von 87 Patienten), die Rate des kompletten Ansprechens war mit Mosunetuzumab jedoch signifikant höher (M: 60 %; kB: 33 %). Auch das mediane progressionsfreie Überleben war signifikant länger (M: 17,9 Monate; kB: 10,1 Monate). Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Gruppen nicht erreicht (11).
- Tisagenlecleucel führte bei 69,1 % von 97 Patienten in der Drittliniensituation zu einer kompletten Remission und bei 86,2 % zu einem Ansprechen, die Studie war eine multizentrische einarmige Phase-II-Studie (ELARA Studie), das mediane Follow-up betrug 16,6 Monate (12). Diese Ergebnisse setzten sich auch nach einem medianen Follow-up von 28,9 Monaten fort: Das Ansprechen betrug 64,6 % und die Rate der kompletten Remissionen 77,8 % (13).
- Axicabtagen-Ciloleucel zeigte in der ZUMA-5-Studie, einer einarmigen multizentrischen Phase-II-Untersuchung, bei 86 Patienten mit FL eine Ansprechrate von 94 % und ein komplettes Ansprechen von 79 % der Patienten; das mediane Follow-up betrug 17,5 Monate.

- Beim Einsatz einer Chemoimmuntherapie in der Erstliniensituation (1) lagen die Remissionsraten bei 81 % (Rituximab + CVP) (14) bis 96 % (Rituximab + CHOP) (15), das mediane Gesamtüberleben betrug 89 Monate mit Rituximab + CVP (14) und bis zu 97,3 Monate mit Rituximab + CHOP (15).
- In der Phase-III-Studie GADOLIN, die randomisiert, kontrolliert und multizentrisch prospektiv die Kombination von Obinutuzumab + Bendamustin mit Bendamustin alleine bei Patienten mit Rituximab-refraktären niedrig malignen Lymphomen verglich, waren die Gesamtansprechraten mit 79 % versus 77 % und die Rate kompletter Remissionen mit jeweils 17 % nicht unterschiedlich (16), das mediane Gesamtüberleben wurde jedoch bei einem medianen Follow-up von 31,8 Monaten mit der Kombination nicht erreicht, bei Bendamustin alleine betrug es 53,9 Monate (17).

### *Zusammenfassung*

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine abschließende Bewertung der neuen zugelassenen Therapieoptionen noch nicht möglich ist. Jedoch sind die Ergebnisse mit Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und auch Axicabtagen-Ciloleucel ermutigend.

Randomisierte vergleichende Studien, die dies mit konventioneller Chemoimmuntherapie vergleichen, fehlen. Aufgrund der Daten zu Toxizitäten, Nebenwirkungen, Remissionsraten und Überlebensraten steht zu erwarten, dass diese Studien nicht durchgeführt werden. Wichtig ist anzumerken, dass das Toxizitätsprofil der neuen Substanzen sehr günstig ist und die Therapie mit einer geringeren Rate von höhergradigen immunassoziierten Nebenwirkungen im Vergleich zu den aggressiven Lymphomen verbunden ist

Außerdem ist das FL eine Erkrankung, bei der die Abschätzung der Wirksamkeit und Toxizität einer Behandlung mindestens fünf Jahre, besser noch zehn Jahre Beobachtungszeit nach Therapieabschluss benötigt. Diese Zeit ist bei den neuen zugelassenen Therapieoptionen noch nicht vergangen. Daher sind Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sehr vielversprechende Optionen für Patienten, die bereits Chemoimmuntherapien erhalten haben und mit konventionellen Therapeutika häufig nicht mehr in Remission zu bringen sind.

### *Referenzliste:*

1. Buske C, Dreyling M, Herfarth K, Illert AL, Neumeister P, Pott C et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Onkopedia-Leitlinie Follikuläres Lymphom; April 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
2. Singh D, Singh A, Mukkamalla SKR. Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589677/>.
3. Kite Pharma EU B.V., Gilead Sciences GmbH. Fachinformation „Yescarta®“; Juli 2023.
4. European Medicines Agency. EU/3/18/2004: Orphan designation for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Tazemetostat. London, 8.5.2028. Verfügbar unter: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2004](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2004).
5. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023. J Natl Compr Canc Netw 2023; 21(11):1118–31. doi: 10.6004/jnccn.2023.0057.
6. Wikipedia: Lenalidomid. 8.10.2023. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Lenalidomid>.

7. Kompetenznetz Maligne Lymphome: Follikuläres Lymphom. [Stand: 20.11.2023]. Verfügbar unter: <https://lymphome.de/studien/follikulaeres-lymphom>.
8. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, Schuster SJ, Yoon S-S, Yoon DH et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2022; 40(5):481–91. doi: 10.1200/JCO.21.00931.
9. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(8):1055–65. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7.
10. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, Schuster SJ, Assouline S, Giri P et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received  $\geq 2$  Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study, *Blood* 2022;140(Suppl. 1):1467-70. doi: 101182/blood-2022-157691.
11. McGough SF, Shamas N, Wang J, Jaber M, Swarup B, Zumofen MHB et al. An External Control for Mosunetuzumab Using Real-World Data in Follicular Lymphoma in the Third or Subsequent Lines of Systemic Therapy. *Blood* 2022;140(Suppl. 1):3658-60. doi: 101182/blood-2022-159640.
12. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022; 28(2):325–32. doi: 10.1038/s41591-021-01622-0.
13. Dreyling M, Dickenson M, Lopez JM, Kolstad A, Butler JP, Ghosh M et al. Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL) Treated with Tisagenlecleucel in the Elara Trial, *Blood* 2022;140(Suppl. 1):1459-63. doi: 101182/blood-2022-158024.
14. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105(4):1417–23. doi: 10.1182/blood-2004-08-3175.
15. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106(12):3725–32. doi: 10.1182/blood-2005-01-0016.
16. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trnėny M, Bouabdallah K et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(8):1081–93. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
17. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trnėny M, Bouabdallah K et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(22):2259–66. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656.

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-276-z

Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Sachverständige	
Datum der Erstellung	29. November 2023

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Das follikuläre Lymphom ist das häufigste indolente Lymphom. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Auch im Rezidiv nach zwei oder mehr systemischen Therapien besteht eine Behandlungsindikation erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome.</p> <p>Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen.</p> <p>Die Wahl des Therapieschemas erfolgt nach ärztlicher Maßgabe in Abhängigkeit von den vorhergehenden Therapien, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und Komorbiditäten. Zu den Optionen beim behandlungspflichtigen FL nach mindestens zwei Vortherapien gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mosunetuzumab</li> <li>- Tisagenlecleucel</li> <li>- Rituximab + Lenalidomid</li> <li>- Rituximab + Chemotherapie</li> <li>- Allogene Stammzelltransplantation</li> <li>- Zanubrutinib + Obinutuzumab (Zulassung 11/2023)</li> <li>- Axicabtagen Ciloleucel (nach mindestens 3 Vortherapien)</li> <li>- (Idelalisib, nach mindestens 3 Vortherapien).</li> </ul> <p><b>Hinweis: Zu den nachgereichten Fragen nehmen wir unter „Gibt es Kriterien für ...“ detailliert Stellung.</b></p>

### Fragestellung

Der Stand des Wissens hat sich nach unserer letzten Stellungnahme 2023-B-036 zu dieser Indikation erweitert.

### Stand des Wissens

Das folliculäre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden unterschieden:

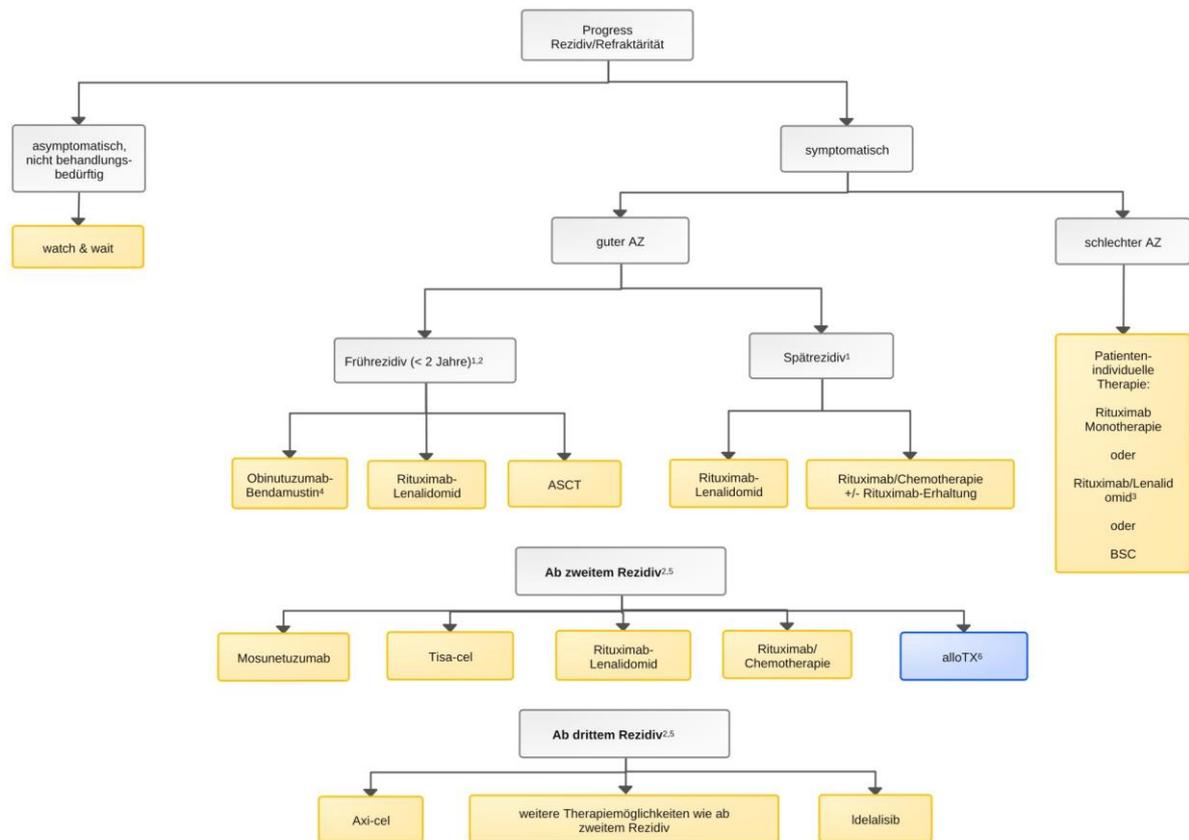
- klassisches folliculäres Lymphom (cFL), ca. 85%,
- folliculäres großzelliges Lymphom (FLBL) und
- folliculäres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL).

Die Graduierung (FL Grad 1 - 3a, 3b) wird nicht mehr empfohlen. Das folliculäre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Erkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Bei etwa 90% der Patientinnen und Patienten (Pat.) ist eine balancierte Translokation zwischen dem Immunoglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem bcl-2 Gen auf Chromosom 18 nachweisbar. Die t(14;18)(q32;q21) führt zur Überexpression des intakten BCL-2 Proteins und konsekutiv zur Hemmung der Apoptose. Folliculäre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% pro Jahr. Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziiertes Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie [2, 3]. Der derzeit gültige Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [2]:

### ***Abbildung 1: Rezidivtherapie des Folliculären Lymphoms [2]***

## Rezidivtherapie des Follikulären Lymphoms



### Legende:

- kurative Therapieintention; — palliative Therapieintention;
- watch & wait - abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung;
- BSC - Best Supportive Care;
- ASCT - autologe Stammzell-Transplantation
- Tisa-Cel, Axi-Cel - CAR-T-Zelltherapie
- <sup>1</sup> nach initialer Immunchemotherapie
- <sup>2</sup> Teilnahme an klinischen Studien empfohlen
- <sup>3</sup> ggf. dosisreduziert, reduzierte Anzahl Zyklen
- <sup>4</sup> bei Rituximab Refraktarität
- <sup>5</sup> in Abhängigkeit von Vortherapie und Remissionsdauer
- <sup>6</sup> vorzugsweise nach Versagen von ASCT und im Rahmen klinischer Studien

Die zugrunde liegende Evidenz und die Umsetzung in die Therapieempfehlungen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie ein möglicher Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bei einem Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach Therapieende kann erneut ein präferentiell alternatives Chemotherapie-Regime erwogen werden. Tritt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Rituximab-Gabe auf, führte die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, gegenüber Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,47; Median 15,4 Monate) und zur Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,62; Median nicht erreicht) [4]. Allerdings induziert Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion, die die Wirkung von nachfolgenden Therapiekonzepten, die T-Zellfitness voraussetzen, beeinträchtigen kann (CD3-CD20 bi-spezifische Antikörper, CAR-T Zelltherapien siehe unten).
- Wenn Lenalidomid nicht im ersten Rezidiv eingesetzt wurde, ist es eine Option in einer späteren Therapielinie. Bei Pat. mit Rezidiv oder Refraktarität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 20 Monate). Nach einer

Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren führte Lenalidomid/Rituximab nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. In beiden Studienarmen lag die Überlebensrate bei 89% [5, 6]

- Bei FL-Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab zugelassen, der in einer einarmigen Phase II Studie ein Gesamtansprechen von 80% und eine Rate kompletter Remissionen von 60% erreichte [7]. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in dieser Studie 17.9 Monate.
- In derselben Indikation ist das CAR-T Zellprodukt Tisagenlecleucel zugelassen worden. Es erzielte eine Rate kompletter Remissionen von 69% bei einem Gesamtansprechen von 86%, das mediane PFS betrug 29,5 Monate [8]. In der Präsentation einer aktualisierten Auswertung vom Dezember 2022 war das mediane PFS nicht erreicht. Die Rate von progressionsfreien Pat. lag nach 24 Monaten bei 51,4% [12]
- Ab der dritten Therapielinie ist auf Basis einer randomisierten Phase II Studie die Kombination aus Zanubrutinib und Obinutuzumab zugelassen. Das mediane PFS betrug 28 Monate [13].
- Eine allogene Transplantation spielt beim rezidierten folliculären Lymphom nur eine nachgeordnete Rolle, ist aber eine Option, z. B. bei jungen Pat. mit frühem Rezidiv [9].
- Das CAR-T Zellprodukt Axicabtagen Ciloleucel ist zugelassen zur Behandlung von Pat. mit rezidiertem oder refraktärem, folliculärem Lymphom (r/r FL) nach Vortherapie mit drei oder mehr systemischen Therapien. Axicabtagen Ciloleucel führte in ZUMA-5 zu Remissionsraten >90%. Die Überlebensrate nach 3 Jahren lag >70% [10]
- Bei Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der Phosphoinositid3-kinase (PI3K) - Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. In einer Phase-II-Studie konnte bei Pat. mit folliculärem Lymphom, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrage von 56% erzielt werden [11]. Die Pat. sprachen rasch nach einem Median von 1,9 Monaten an. Aufgrund erhöhter Mortalität durch opportunistische Infektionen unter einer Kombinationstherapie wird empfohlen, bei allen mit Idelalisib behandelten Pat. regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) durchzuführen und bei Verdacht auf eine Infektion oder Virämie die Behandlung mit Idelalisib abzubrechen. Zudem sollte bei allen Pat. eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis-jirovecii – Pneumonie erfolgen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils wird Idelalisib im Algorithmus erst in einer späteren Therapielinie empfohlen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

#### Zusätzliche Fragen des G-BA (Antworten kursiv)

In den im benannten Anwendungsgebiet adressierten Behandlungslinien haben die Patientinnen und Patienten wahrscheinlich bereits ein oder zwei Chemoimmuntherapien erhalten.

- Ist es in der Versorgung in Deutschland üblich, dass die Patientinnen und Patienten danach eine weitere Chemoimmuntherapie erhalten?

*Ab der dritten Therapielinie ist eine Chemoimmuntherapie unüblich. Sie kann eingesetzt werden bei Pat. mit langen, d. h. mehrjährigen Remissionsdauern.*

- Welche Therapieoptionen sind im Anwendungsgebiet konkret unter der Chemoimmuntherapie zu fassen?

*Falls im Einzelfall erneut die Chemoimmuntherapie eingesetzt wird, werden vor allem Bendamustin, CHOP, CVP, jeweils in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper (Obinutuzumab, Rituximab), verwendet.*

- Wie ist derzeit der Stellenwert von Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab im benannten Anwendungsgebiet in der Versorgungspraxis in Deutschland?

*Sowohl das CAR-T-Zellprodukt Tisagenlecleucel als auch der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab werden in der Versorgung eingesetzt. Exakte Zahlen liegen uns nicht vor. Eingesetzt werden diese beiden Arzneimittel vor allem bei Pat. mit Chemoimmuntherapie-refraktärer Erkrankung, d. h. bei fehlender Remission nach der Vortherapie oder bei frühem Rezidiv. Eingesetzt werden diese beiden Arzneimittel tendenziell eher bei Pat. in gutem Allgemeinzustand und ohne einschränkende Komorbidität, entsprechend den Erfahrungen der beiden Zulassungsstudien.*

- Wie sind die Chemoimmuntherapien gegenüber den neuen zugelassenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet zu bewerten?

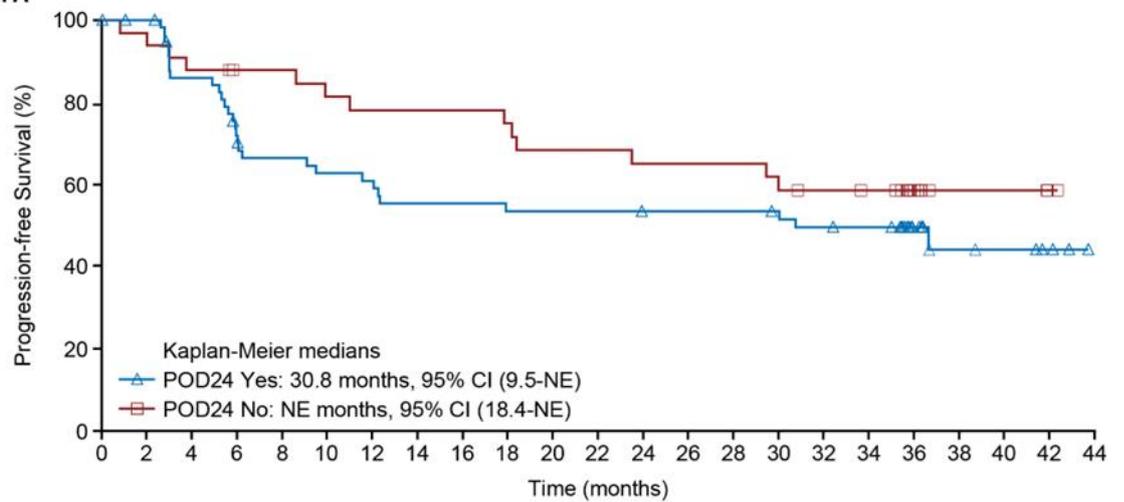
*Derzeit liegen keine Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Tisagenlecleucel oder Mosunetuzumab vor. Die Raten kompletter Remission von 69% unter Tisagenlecleucel und von 60% unter Mosunetuzumab sind herausragend. Auf dem ASH Congress im Dezember 2023 werden aktualisierte Daten zum Verlauf vorgestellt werden:*

*Tisagenlecleucel: [Clinical Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Treated with Tisagenlecleucel: Phase 2 Elara 3-Year Follow-up \(confex.com\)](#)*

**Figure. (A) Progression-free survival by POD24, (B) Overall survival by POD24.**

NE, not evaluable; POD24, progression of disease within 2 years of frontline systemic therapy.

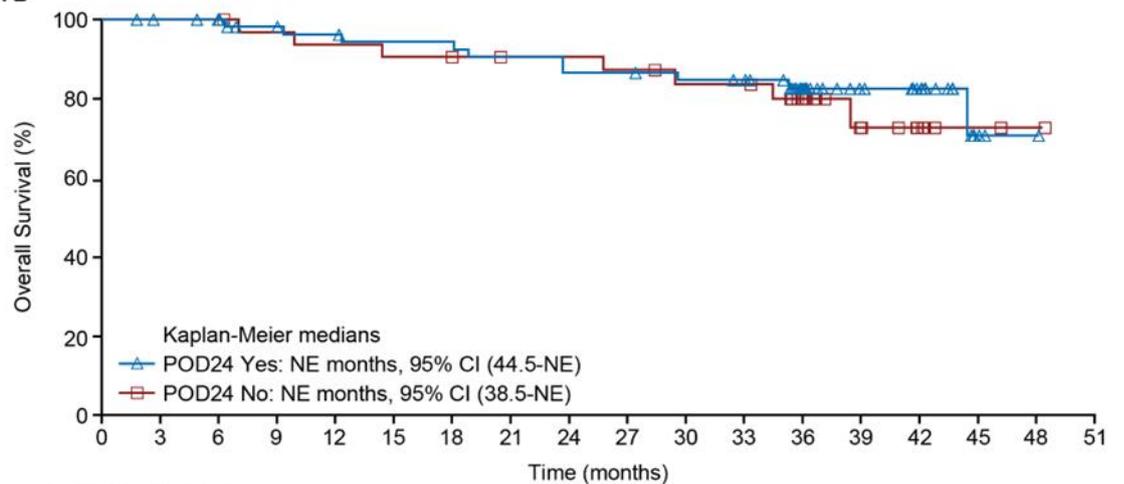
**Panel A**



Number of patients still at risk

POD24 Yes	61	59	49	40	36	34	33	30	30	29	29	29	28	28	28	27	25	24	14	7	6	3	0
POD24 No	33	32	29	27	27	25	24	24	24	23	21	21	20	20	20	18	17	16	8	3	3	1	0

**Panel B**



Number of patients still at risk

POD24 Yes	61	59	58	53	51	49	49	47	45	45	43	42	30	19	15	3	1	0
POD24 No	33	33	33	31	30	29	29	27	27	26	24	24	17	9	5	2	1	0

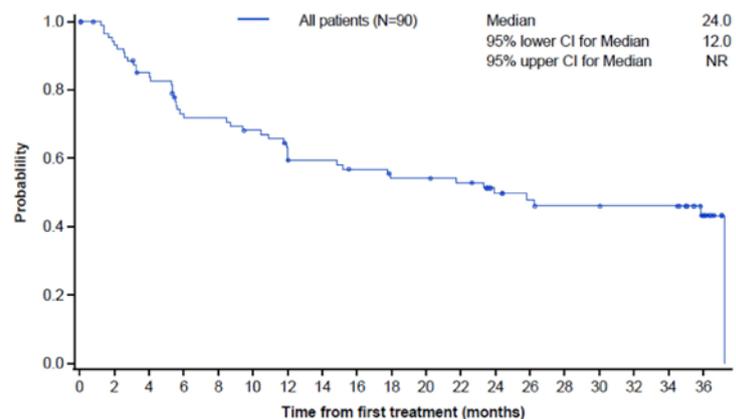
*Mosunetuzumab: Mosunetuzumab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma after ≥2 Prior Therapies: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study ([confex.com](http://confex.com))*

**Table:** Efficacy in all patients at the end of mosunetuzumab treatment

Efficacy endpoints assessed by investigators	All patients N=90
	n=70
<b>Median DOR, months (95% CI)</b>	35.9 (20.7–NR)
30-month DOR rate, % (95% CI)*	56.6 (44.2–68.9)
	n=54
<b>Median DOCR, months (95% CI)</b>	NR (33.0–NR)
30-month DOCR rate, % (95% CI)*	72.4 (59.2–85.6)
<b>Median PFS, months (95% CI)</b>	24.0 (12.0–NR)
36-month PFS rate, % (95% CI)	43.2 (31.3–55.2)
<b>Median OS, months (95% CI)</b>	NR (NR–NR)
36-month OS rate, % (95% CI)	82.4 (73.8–91.0)

\*36-month DOR/DOCR data are not available as this analysis was conducted from the first response assessment, therefore the landmark analysis is shorter for the duration outputs. CI, confidence interval; DOCR, duration of complete response; DOR, duration of response; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

**Figure.** Progression-free survival (investigator-assessed) with mosunetuzumab



Patients remaining at risk	90	81	72	60	59	55	47	46	43	40	40	38	30	27	25	25	24	24	13
Patients with an event	0	6	13	23	24	27	34	34	36	38	38	39	41	42	43	43	43	43	44

CI, confidence interval; NR, not reached.

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, April 2023. [Follikuläres Lymphom — Onkopedia](#)
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-033OLI\\_S3\\_Follikulaeres\\_Lymphom\\_2020-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf)
4. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1081-1093, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30097-3
5. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI: 10.1200/JCO.19.00010
6. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P et al.: Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R<sup>2</sup>) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 40:3239-3245, 2022. DOI: [10.1200/JCO.22.00843](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00843)
7. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 23:1055-1065, 2022. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7
8. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 38:325-332, 2022. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0
9. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 124:1733-1742, 2018. DOI: [10.1002/cncr.31264](https://doi.org/10.1002/cncr.31264)
10. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:91-103, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
11. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 370:1008-1018, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa131458
12. [Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received  \$\geq 2\$  Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](#)
13. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR et al.: ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 41:5107-5117, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00775](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00775)