

# Glofitamab (DLBCL, Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A25-64

Version: 1.0

Stand: 12.08.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2068

DOI: 10.60584/A25-64

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Glofitamab (DLBCL, Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

14.05.2025

## Interne Projektnummer

A25-64

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-64>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glofitamab (DLBCL, Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-64>.

### **Schlagwörter**

Glofitamab, Gemcitabin, Oxaliplatin, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Glofitamab, Gemcitabine, Oxaliplatin, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Teresa Labahn
- Ivona Djuric
- Dorothee Ehlert
- Katharina Hirsch
- Thomas Jakubeit
- Michaela Florina Kerekes
- Philip Kranz
- Snjezana Petzler
- Pamela Wronski

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	
<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	
<b>Verlauf des Projekts .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3</b>	
<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4</b>	
<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Glofitamab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Glofitamab (in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.05.2025 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.12
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
I 6 Literatur .....	I.14
I Anhang A Suchstrategien.....	I.15
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.16

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin .....	I.5
Tabelle 3: Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin .....	I.8
Tabelle 5: Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.13

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CAR	chimärer Antigen-Rezeptor
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MYC	Myelocytomatose Onkogen
NOS	Not otherwise specified (nicht anderweitig spezifiziert)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organization

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Glofitamab (in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.05.2025 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (im Folgenden Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS [Not otherwise specified]) und für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid oder</li><li>▪ Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab</li></ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird aufgrund der Studienpopulation der Studie STARGLO (GO41944) sowie der eingesetzten Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Glofitamab eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer oder allogener Stammzelltransplantation oder eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen.</p> <p>c. Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen und sollte Patientinnen und Patienten mit 2 oder mehr systemischen Vortherapien, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden.</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NOS: Not otherwise specified</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 06.05.2025, kurz vor der Einreichung des Dossiers durch den pU, entsprechend der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA im Jahr 2021.

Der pU modifiziert die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie und begründet dies mit zahlreichen neuen Therapieoptionen, die die Therapielandschaft in den letzten Jahren maßgeblich verändert hätten. Er unterscheidet daher 4 Fragestellungen je nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 /  $\geq$  2) und Eignung für eine chimäre Antigen-Rezeptor(CAR)-T-Zelltherapie (ja / nein). Entsprechend den Angaben in Modul 3 A definiert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie folgendermaßen:

- Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt
  - Axicabtagen ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel
- Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommt
  - Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid (Tafasitamab + Lenalidomid) oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab)
- Teilpopulation 3: Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 Therapielinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt
  - Axicabtagen ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel oder Tisagenlecleucel
- Teilpopulation 4: Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 Therapielinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommt
  - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Epcoritamab oder Glofitamab oder Loncastuximab tesirin oder Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab oder Tafasitamab + Lenalidomid

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA am 06.05.2025 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bleibt ohne Konsequenz, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante RCT zum direkten Vergleich von

Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Dennoch legt der pU Daten zu seiner RCT GO41944 (im Folgenden Studie STARGLO) vor, in der Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin mit Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (im Folgenden Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin) verglichen wird. Die Therapie im Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin.

Tabelle 3: Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid</li> <li>oder</li> <li>▪ Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.            b. Gemäß G-BA wird aufgrund der Studienpopulation der Studie STARGLO (GO41944) sowie der eingesetzten Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Glofitamab eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer oder allogener Stammzelltransplantation oder eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen.            c. Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen und sollte Patientinnen und Patienten mit 2 oder mehr systemischen Vortherapien, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden.</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NOS: Not otherwise specified</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (im Folgenden Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, das nicht anderweitig spezifiziert ist (DLBCL NOS [Not otherwise specified]) und für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid</li> <li>oder</li> <li>▪ Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird aufgrund der Studienpopulation der Studie STARGLO (GO41944) sowie der eingesetzten Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Glofitamab eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer oder allogener Stammzelltransplantation oder eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen.</p> <p>c. Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen und sollte Patientinnen und Patienten mit 2 oder mehr systemischen Vortherapien, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden.</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NOS: Not otherwise specified</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 06.05.2025, kurz vor der Einreichung des Dossiers durch den pU, entsprechend der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Der pU bezieht sich in seinem Dossier auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA im Jahr 2021.

Der pU modifiziert die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie und begründet dies mit zahlreichen neuen Therapieoptionen, die die Therapielandschaft in den letzten Jahren maßgeblich verändert hätten. Er unterscheidet daher 4 Fragestellungen je nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 /  $\geq$  2) und Eignung für eine chimäre Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zelltherapie (ja / nein). Entsprechend den Angaben in Modul 3 A definiert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie folgendermaßen:

- Teilpopulation 1: Patientinnen und Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt
  - Axicabtagen ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel
- Teilpopulation 2: Patientinnen und Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommt
  - Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid (Tafasitamab + Lenalidomid) oder Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab)
- Teilpopulation 3: Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 Therapielinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt
  - Axicabtagen ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel oder Tisagenlecleucel
- Teilpopulation 4: Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 Therapielinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommt
  - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Epcoritamab oder Glofitamab oder Loncastuximab tesirin oder Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab oder Tafasitamab + Lenalidomid

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA am 06.05.2025 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bleibt ohne Konsequenz, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Kapitel I 3).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin (Stand zum 11.03.2025)
- bibliografische Recherche zu Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin (letzte Suche am 11.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin (letzte Suche am 11.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin (letzte Suche am 11.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Glofitamab (letzte Suche am 27.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Dennoch legt der pU Daten zu seiner RCT GO41944 (im Folgenden Studie STARGLO) [2] vor, auf deren Basis die Zulassung von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin erfolgte. Die vorgelegte Studie untersucht Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin im Vergleich mit Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (im Folgenden Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin). Im Folgenden wird die Studie STARGLO kurz beschrieben.

#### **Studie STARGLO**

Bei der Studie STARGLO handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin mit Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL NOS. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 1 systemischen Vortherapie refraktär waren oder ein Rezidiv erlitten haben. Für Patientinnen und Patienten, bei denen nur 1 vorherige Therapielinie versagt hat, durfte keine Stammzelltransplantation infrage kommen. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren unter anderem Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kam (dies galt nur für Deutschland und Frankreich) sowie Patientinnen und Patienten mit hochmalignem

B-Zell-Lymphom mit Myelocytomatose-Onkogen(MYC)- und B-Zell-Lymphom(BCL)2- und / oder BCL6-Translokationen, mit hochmalignem B-Zell-Lymphom NOS (gemäß World-Health-Organization[WHO]-Klassifikation 2016) und mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom. Primärer Endpunkt der Studie STARGLO ist das Gesamtüberleben.

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU zum Datenschnitt vom 16.02.2024 Daten zu den in die Studie STARGLO eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N = 274) getrennt für 2 Teilpopulationen vor: zu Patientinnen und Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie sowie zu Patientinnen und Patienten nach Versagen von mindestens 2 vorherigen Therapielinien.

Die Therapie im Vergleichsarm der Studie STARGLO entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist, liegen zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid</li> <li>oder</li> <li>▪ Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Gemäß G-BA wird aufgrund der Studienpopulation der Studie STARGLO (GO41944) sowie der eingesetzten Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Glofitamab eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer oder allogener Stammzelltransplantation oder eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen.                      c. Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen und sollte Patientinnen und Patienten mit 2 oder mehr systemischen Vortherapien, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden.</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NOS: Not otherwise specified</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. Lancet 2024; 404(10466): 1940-1954. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01774-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01774-4).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
glofitamab OR RO-7082859 [Other terms]

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
glofitamab* OR RO-7082859 OR RO7082859 OR (RO 7082859)

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

<b>Suchstrategie</b>
glofitamab, RO-7082859, RO7082859 [Contain any of these terms]

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„Dosierung und Art der Anwendung**

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

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

*COLUMVI® muss als intravenöse Infusion gemäß dem Dosissteigerungsschema verabreicht werden, das zur empfohlenen Dosierung von 30 mg führt (wie in Tabelle 1-14 dargestellt), nachdem die Vorbehandlung mit Obinutuzumab an Tag 1 von Zyklus 1 abgeschlossen wurde. COLUMVI® wird in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin in den Zyklen 1-8 und als Monotherapie in den Zyklen 9 - 12 angewendet. Jeder Zyklus dauert 21 Tage.*

*Tabelle 1-14: Dosissteigerungsschema für COLUMVI® in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL*

<b>Behandlungszyklus, Tag</b>		<b>Dosis von COLUMVI® (Dauer der Infusion)</b>	<b>Dosis von Gemcitabin</b>	<b>Dosis von Oxaliplatin</b>
<b>Zyklus 1</b>  (Vorbehandlung und Dosissteigerung)	Tag 1	Vorbehandlung mit Obinutuzumab 1 000 mg <sup>a</sup>		
	Tag 2	--	1 000 mg/m <sup>2b</sup>	100 mg/m <sup>2b</sup>
	Tag 8	2,5 mg (4 Stunden) <sup>c</sup>	--	--
	Tag 15	10 mg (4 Stunden) <sup>c</sup>	--	--
<b>Zyklus 2</b>	Tag 1	30 mg (4 Stunden) <sup>c,d</sup>	1 000 mg/m <sup>2d</sup>	100 mg/m <sup>2d</sup>
<b>Zyklus 3 bis 8</b>	Tag 1	30 mg (2 Stunden) <sup>d,e</sup>	1 000 mg/m <sup>2d</sup>	100 mg/m <sup>2d</sup>
<b>Zyklus 9 bis 12</b>	Tag 1	30 mg (2 Stunden) <sup>e</sup>	--	--

<sup>a</sup> Siehe oben „Vorbehandlung mit Obinutuzumab“.  
<sup>b</sup> Zyklus 1 bis 8: Gemcitabin vor Oxaliplatin verabreichen.  
<sup>c</sup> Bei Patienten, bei denen unter ihrer vorherigen Dosis COLUMVI® ein CRS auftritt, kann die Infusionsdauer auf bis zu 8 Stunden verlängert werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).  
<sup>d</sup> Zyklen 2 bis 8: COLUMVI® vor Gemcitabin und Oxaliplatin verabreichen. Gemcitabin und Oxaliplatin können an Tag 1 oder 2 gegeben werden.  
<sup>e</sup> Die Infusionszeit kann nach Ermessen des behandelnden Arztes auf 2 Stunden verkürzt werden, wenn die vorherige Infusion gut vertragen wurde. Wenn bei dem Patienten unter der vorherigen Dosis ein CRS auftrat, sollte die Infusionsdauer bei 4 Stunden gehalten werden.

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

Besondere Warnhinweise liegen laut Fachinformation für folgende Themen vor: Rückverfolgbarkeit, CD20-negative Erkrankung, CRS, ICANS, Patientenpass, Wechselwirkung mit CYP450-Substraten, schwerwiegenden Infektionen, Tumor Flare (Schub der Tumorerkrankung), Tumorlysesyndrom, Immunisierung.

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

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Glofitamab (COLUMVI®) und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis von Glofitamab (COLUMVI®) äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Glofitamab (COLUMVI®) und für die Dauer von 2 Monaten nach der letzten Dosis von Glofitamab (COLUMVI®) nicht zu stillen.

### ***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung***

*Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.*

### ***Informationen zum Risk-Management-Plan***

*Der Risk-Management-Plan von Glofitamab (COLUMVI®) umfasst routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung. Detaillierte Angaben dazu finden sich im Risk-Management-Plan.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.18
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.18
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.18
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.19</b>	
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.24</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.25</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.18
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.22

## II Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CRS	Zytokinfreisetzungssyndroms
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HDT	Hochdosistherapie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
LBCL	großzelliges B-Zell-Lymphom
NCI	National Cancer Institute
NOS	Not otherwise specified (nicht anderweitig spezifiziert)
Pola-BR	Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-GemOx	Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin
RKI	Robert Koch-Institut
SZT	Stammzelltransplantation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Glofitamab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL Not otherwise specified (NOS), für die eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) nicht geeignet ist [1].

Gemäß Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wird aufgrund der Studienpopulation der Studie STARGLO (GO41944) sowie der eingesetzten Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Glofitamab eine Hochdosistherapie (HDT) mit anschließender autoSZT oder allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) oder eine chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie nicht infrage kommen.

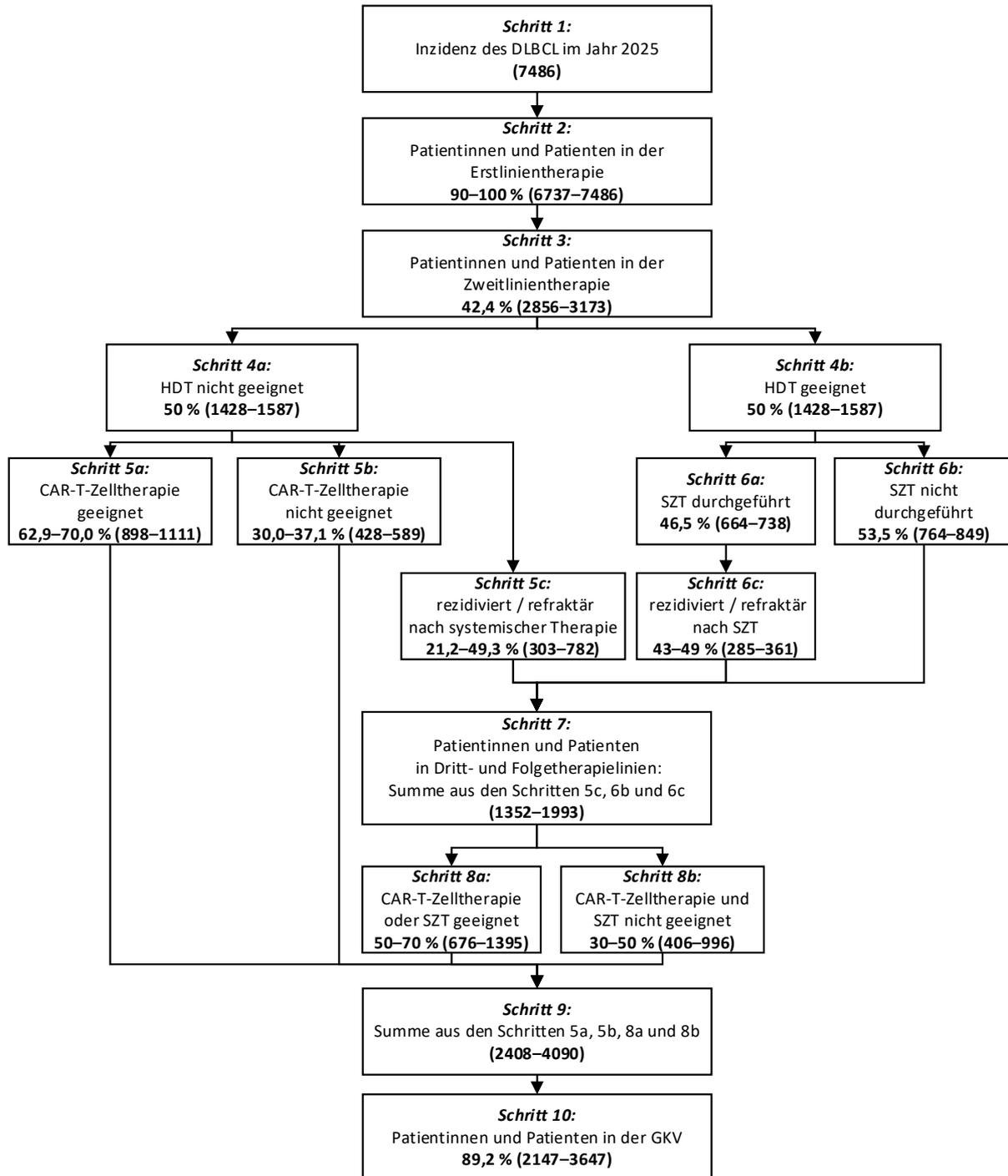
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU zielt die Therapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL in Abhängigkeit der Konstitution der Betroffenen auf eine langanhaltende Remission bis hin zu einer Kuration ab. Trotz der neu entwickelten Therapien der letzten Jahre bestehe insbesondere für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an Therapieoptionen mit kurativem Potenzial.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
 CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche  
 Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer;  
 SZT: Stammzelltransplantation

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Schätzung der Zielpopulation des pU ist anzumerken, dass er in Anlehnung an ein Beratungsgespräch mit dem G-BA im Jahr 2021 von einer Unterteilung der Zielpopulation in 4 Fragestellungen ausgeht. Auf dieser Grundlage unterscheidet der pU danach, ob eine CAR-T-Zelltherapie für Patientinnen und Patienten infrage kommt, jeweils in der Zweit- sowie in Dritt- und Folgelinien (siehe Abbildung 1 Schritte 5a und 5b [Zweitlinie] sowie Schritte 8a und 8b [Dritt- und Folgelinien]).

### **Schritt 1: Inzidenz des DLBCL im Jahr 2025**

Der pU prognostiziert die Inzidenz des DLBCL in Deutschland für das Jahr 2025 regressionsanalytisch auf Basis einer Datenanfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Dabei wurden vom ZfKD altersgruppen- und geschlechtsspezifische Inzidenzraten des DLBCL mit dem Diagnosecode C83.3 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) zur Verfügung gestellt (Datenstand: 21.12.2021) [2].

Mithilfe einer Joinpoint-Regression wurden auf Basis von loglinearen Modellen die aktuellen Trends im Verlauf der Inzidenz (je 100 000 Personen) der Jahre 1999 bis 2018, laut pU seit der letzten Trendänderung, ermittelt. Die Schätzung der Parameter erfolgte laut Angaben des pU anhand der Joinpoint Trend Analysis Software, die vom US-amerikanischen National Cancer Institute (NCI) auf dessen Webseite zur Verfügung gestellt wird [3]. Die Joinpoint-Methode wird laut dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ [4] auch vom RKI für die Prognose der Erkrankungshäufigkeiten verwendet.

Die so für das Jahr 2025 prognostizierten altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100 000 Personen) multipliziert der pU anschließend mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts (15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung Variante 2 [G2-L2-W2; moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos]) [5] und ermittelt so in der Summe über alle Altersgruppen hinweg eine Anzahl von 7486 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL in Deutschland im Jahr 2025. Der pU merkt an, dass dabei die im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht enthaltenen Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren bei der Berechnung der Inzidenz nicht ausgeschlossen werden konnten, da die vom ZfKD gelieferten Inzidenzraten Kinder und Jugendliche in der Altersgruppe der 0- bis 44-Jährigen zusammenfasst.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie**

Zur Schätzung des Anteils von Patientinnen und Patienten, die nach Diagnose mit einer systemischen Therapie behandelt werden, führt der pU nach eigener Angabe eine orientierende Literaturrecherche in EMBASE sowie MEDLINE durch und identifiziert insgesamt 4 Publikationen [6-9]. Er wählt die populationsbezogene Studie von Kanas et al. [7], welche die Therapierate mittels Umfragen bei Ärztinnen und Ärzten in den Jahren 2018 und 2019

ermittelt und laut pU – im Gegensatz zu den anderen Studien – Daten aus Deutschland enthält. Die Umfragen wurden von Kantar Health (CancerMPact Treatment Architecture) durchgeführt. Demzufolge beginnen 90 % aller Patientinnen und Patienten nach einer Diagnose mit DLBCL eine Erstlinientherapie. Aufgrund der Aktualität und der hohen Anzahl an Patientinnen und Patienten entscheidet sich der pU dafür, diese Publikation als untere Grenze der Therapierate heranzuziehen. Für die obere Grenze trifft der pU die Annahme einer Therapierate von 100 %. Durch Übertragung dieser Anteile auf die Patientenzahl aus Schritt 1 resultiert eine Spanne von 6737 bis 7486 Patientinnen und Patienten mit DLBCL in der Erstlinientherapie.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie**

Zur Schätzung des Anteils von Patientinnen und Patienten, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt, zieht der pU erneut die Publikation von Kanas et al. [7] heran. Zur Anteilsermittlung dividiert der pU die in der Quelle angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die im Jahr 2020 eine Zweitlinientherapie infrage kam – definiert als Betroffene mit Progress des DLBCL nach erhaltener Erstlinientherapie (n = 11 054) durch die für das Jahr 2020 ermittelte Inzidenz des DLBCL (n = 26 078).

Der pU multipliziert den daraus resultierenden Anteil von 42,4 % mit der Patientenzahl aus Schritt 2 und berechnet so eine Anzahl von 2856 bis 3173 Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie.

### **Schritte 4a und 4b: Patientinnen und Patienten ohne bzw. mit Eignung einer HDT**

Der pU nimmt an, dass für 50 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 eine HDT infrage kommt (Schritt 4b). Für diese Angabe stützt er sich auf die Übersichtsarbeit von Gisselbrecht et al. (2018) [10]. Die Autoren sprechen von einem substanziellen Anteil von Patientinnen und Patienten, für die eine HDT und autoSZT nicht infrage kommen. Als Grund dafür wird neben fortgeschrittenem Alter, Komorbiditäten und der Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten auch noch auf die Möglichkeit einer refraktären Erkrankung in der Zweitlinientherapie hingewiesen. An anderer Stelle findet sich in der Publikation auch die Aussage, dass für 50 % der rezidierten Patientinnen und Patienten eine autoSZT infrage kommt [10].

Im Umkehrschluss zu Schritt 4b kommt nach Angabe des pU für 50 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 eine HDT nicht infrage (Schritt 4a).

Der pU berechnet somit jeweils eine Anzahl von 1428 bis 1587 Patientinnen und Patienten, für die eine HDT nicht geeignet (Schritt 4a) bzw. geeignet (Schritt 4b) ist.

### **Schritte 5a und 5b: Patientinnen und Patienten ohne Eignung einer HDT mit bzw. ohne Eignung einer CAR-T-Zelltherapie (Zweitlinie)**

Der pU geht davon aus, dass für 62,9 % bis 70 % der Population aus Schritt 4a eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt (Schritt 5a). Für den Anteilswert der unteren Grenze zieht er eine

Publikation von Hopfinger et al. [11] heran, die modellbasierte Schätzungen unter Einbezug verschiedener Datenquellen zur Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten mit DLBCL hinsichtlich CAR-T-Zelltherapien in Österreich im Jahr 2021 enthält. Hopfinger et al. gehen von einem Anteil von 16 % (n = 89) [12,13] Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Zweitlinientherapie an allen neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL (n = 556) aus. Für 10 % der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL soll nach Angaben der Autoren basierend auf Schätzungen aus Frankreich den Niederlanden, Österreich, Spanien und Italien [13-15] und ausgehend von Kriterien aus Zulassungsstudien eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen (n = 56). Der pU schließt hieraus, dass auch von den 89 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Zweitlinientherapie 56 Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet waren. Hieraus ergibt sich der vom pU angegebene Anteil von 62,9 % (=  $56 \div 89$ ).

Den Anteilswert der oberen Grenze von Schritt 5a entnimmt der pU einer Übersichtsarbeit von Westin und Sehn (2022) [16]. Darin diskutieren die Autoren u. a. Implikationen aus 3 Zulassungsstudien (ZUMA-7, Belinda und Transform) zu CAR-T-Zelltherapien im Vergleich zur autoSZT hinsichtlich des Therapiestandards in der Zweitlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder früh rezidivierendem großzelligem B-Zell-Lymphom (LBCL). In einer entsprechenden Abbildung des vorgeschlagenen Therapiealgorithmus wird für Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder früh rezidiviertem ( $\leq 1$  Jahr) LBCL nach der Erstlinientherapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt, ein Anteilswert von ca. 70 % ausgewiesen. Dieser basiert Westin und Sehn zufolge auf einer Schätzung und Projektion basierend auf Daten aus klinischen Studien zu CAR-T-Zelltherapien und historischen Ergebnissen.

Aus der Anteilsspanne von Schritt 5a ermittelt der pU im Umkehrschluss 30,0 % bis 37,1 % als Anteilsspanne für Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommt (Schritt 5b).

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 4a ermittelt der pU für Schritt 5a eine Anzahl von 898 bis 1111 und für Schritt 5b eine Anzahl von 428 bis 589 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritt 5c: Patientinnen und Patienten ohne Eignung einer HDT mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach systemischer Zweitlinientherapie**

Der pU geht für die Patientinnen und Patienten, für die in der Zweitlinie keine HDT geeignet ist (siehe Schritt 4a), davon aus, dass sie eine systemische Zweitlinientherapie erhalten. In Schritt 5c berechnet er die Anzahl derer, die auf diese Therapie refraktär sind oder ein Rezidiv erleiden.

Für den Anteilswert der unteren Grenze zieht der pU die französische Studie von El Gnaoui et al. [17] heran, in der die Behandlung mit Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom nach 1 oder mehr Vortherapien untersucht wurde, für die eine HDT nicht infrage kam. Von den zwischen 2002 und 2005 eingeschlossenen 46 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern hatten 33 ein DLBCL. In 7 Fällen (21,2 %) kam es nach Abschluss der Induktion und ggf. anschließender Konsolidierung zu einem Progress.

Für den Anteilswert der oberen Grenze zieht der pU eine Langzeit-Follow-up-Studie von Camus et al. [18] heran, die sich an die Phase-3-Studie LNH03-6B (N = 602) anschloss, in der u. a. 2 verschiedene Varianten (alle 14 Tage oder alle 21 Tage) des Erstlinientherapieregimes Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL untersucht wurden. Die Langzeitstudie wurde zum Ende der LNH03-6B-Studie im Dezember 2012 implementiert und an den französischen Studienzentren der Vorgängerstudie durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum umfasste mindestens 10 Jahre bzw. war kürzer, wenn Patientinnen und Patienten vorher verstarben oder aus anderen Gründen ein Follow-up nicht möglich war. Insgesamt wurden 256 Patientinnen und Patienten im medianen Alter von 69 Jahren eingeschlossen. Von denjenigen, die nach der Erstlinientherapie eine Progression oder ein Rezidiv ihrer Erkrankung erlitten (n = 213), kam es bei 105 (49,3 %) Patientinnen und Patienten nach einer Zweitlinientherapie zu einer Progression der Erkrankung. Die Zweitlinientherapie umfasste dabei überwiegend systemische Therapien.

Der pU bildet über die beiden Studien eine Anteilsspanne von 21,2 % bis 49,3 % und multipliziert diese mit den Patientenzahlen aus Schritt 4a. Es ergibt sich eine Anzahl von 303 bis 782 Patientinnen und Patienten.

### **Schritte 6a und 6b: Durchführung und Nichtdurchführung einer Stammzelltransplantation**

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten, bei denen tatsächlich eine Stammzelltransplantation (SZT) durchgeführt wird (Schritt 6a), bildet der pU mit den Angaben von insgesamt 1452 Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus 3 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) [19-21] den gewichteten Mittelwert. Die Studienpopulationen erhielten verschiedene Salvage-Therapieregime in der Zweitlinie sowie bei Ansprechen auf eine HDT nachfolgend eine autoSZT. Demnach erhielten dem pU zufolge 675 der 1452 (46,5 %) Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine SZT. Im Umkehrschluss können 53,5 % der Patientinnen und Patienten nach erfolgter Salvage-Therapie keine HDT gefolgt von einer SZT erhalten und kommen für die Drittlinie infrage.

Der pU wendet den Anteil von 46,5 % und im Umkehrschluss den Anteil von 53,5 % auf die Patientenzahlen aus Schritt 4b an und ermittelt so eine Anzahl von 664 bis 738 Patientinnen

und Patienten für Schritt 6a und entsprechend 764 bis 849 Patientinnen und Patienten für Schritt 6b.

### **Schritt 6c: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach erhaltener SZT**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach erhaltener SZT zieht der pU die Studie von Hamadani et al. [22] heran. In dieser wird auf Basis von Daten aus 450 internationalen Transplantationszentren die Wirksamkeit einer autoSZT, durchgeführt in den Jahren von 2000 bis 2011 bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die in der vorherigen Erstlinientherapie mit Rituximab-basierten Chemoimmuntherapien behandelt wurden, beschrieben. Die 516 beobachteten Patientinnen und Patienten wurden in 2 Patientengruppen eingeteilt: Betroffene mit primär refraktärer bzw. rezidivierter Erkrankung innerhalb 1 Jahres nach Erstdiagnose (n = 300) sowie Patientinnen und Patienten mit Rezidiv der Erkrankung nach mehr als 1 Jahr nach Erstdiagnose (n = 216). Für diese Gruppen wurde 5 Jahre nach der autoSZT die kumulative Inzidenz der Betroffenen mit Progression bzw. Rezidiv erhoben. Diese lag abhängig von der eingeteilten Patientengruppe bei 43 % bis 49 %.

Der pU multipliziert diese Spanne mit der Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt 6a und ermittelt so eine Anzahl von 285 bis 361 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

### **Schritt 7: Patientinnen und Patienten in Dritt- und Folgetherapielinien**

Der pU geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten der Schritte 5c, 6b, und 6c Dritt- und Folgetherapielinien infrage kommen. Er merkt hierzu an, dass er Viert- und Folgetherapielinien mangels Datenverfügbarkeit nicht gesondert berücksichtigt.

Somit ergibt sich in der Summe eine Anzahl von 1352 bis 1993 Patientinnen und Patienten.

### **Schritte 8a und 8b: Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Eignung einer CAR-T-Zelltherapie oder SZT (ab Drittlinie)**

Anschließend zieht der pU erneut die Anteilswerte von 50 % [10] (siehe Schritte 4a und 4b) und 70 % [16] heran (siehe Schritte 5a und 5b).

Diese Anteilsspanne überträgt er auf die Patientenpopulation aus Schritt 7 und geht dementsprechend davon aus, dass für 676 bis 1395 Patientinnen und Patienten eine CAR-T-Zelltherapie oder eine SZT in Dritt- und Folgelinien geeignet ist (Schritt 8a). Im Umkehrschluss (30 % bis 50 %) geht der pU davon aus, dass diese Therapien für 406 bis 996 Patientinnen und Patienten nicht geeignet sind (Schritt 8b).

## **Schritte 9 und 10: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU geht davon aus, dass die Patientenpopulationen aus den Schritten 5a, 5b, 8a und 8b die Zielpopulation darstellen und bildet daher anhand der 4 Patientenpopulationen eine Summe. Diese ergibt eine Spanne von 2408 bis 4090 Patientinnen und Patienten.

Unter der Annahme eines GKV-Anteils in Höhe von 89,2 % [23,24] berechnet der pU für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 2147 bis 3647 Patientinnen und Patienten.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die Angabe zur Anzahl in der GKV-Zielpopulation trotz erheblicher Unsicherheiten, im Wesentlichen aufgrund des teilweisen Einschlusses von Patientinnen und Patienten, für die eine HDT mit anschließender autoSZT sowie eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen, überschätzt. Dies und weitere maßgebliche Gründe werden im Folgenden dargestellt. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund der Angaben aus einem früheren Verfahren.

### **Übergreifende Aspekte**

Der pU selbst merkt als übergreifenden Aspekt an, dass seine Annahme zu den Therapieraten jenseits der Erstlinie in der Berechnung zu einer Überschätzung führt. Er geht dort jeweils implizit ausschließlich von einer maximalen Therapierate von 100 % aus. Gleichzeitig weist der pU jedoch auf einen gegenläufigen Aspekt hin, nämlich darauf, dass in seinem Modell Viert- und Folgetherapielinien nicht quantifiziert werden konnten und daher nicht abgebildet sind. Gemäß Anwendungsgebiet [1] kommen jedoch auch Patientinnen und Patienten mit einer höheren Anzahl an Vortherapien für eine Behandlung mit Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin infrage.

Außerdem ist anzumerken, dass in der vorliegenden Berechnung der Patientenzahlen der Umstand keine Berücksichtigung findet, dass insbesondere bei Patientinnen und Patienten, für die eine SZT grundsätzlich infrage käme, mittlerweile in der Zweitlinientherapie im Fall eines frühen Rezidivs oder Progresses (innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinie) der Einsatz einer CAR-T-Zelltherapie empfohlen wird [25,26]. Zwar unterscheidet der pU in seiner Berechnung danach, ob eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt (siehe Schritte 5a und 5b sowie 8a und 8b), aber er geht in seiner Berechnung vom Einsatz anderer Therapien in der Zweitlinie aus (Chemo[immun]therapie oder HDT mit anschließender autoSZT). Dies unterscheidet sich von dem Verfahren zu Epcoritamab, in dem es zuletzt um das rezidierte oder refraktäre DLBCL ging und in dem der Einsatz der CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie bereits Berücksichtigung fand [27,28]. Mit dem letzten Verfahren, in dem es spezifisch um DLBCL-Patientinnen und Patienten ging, für die eine hämatopoetische SZT nicht infrage kommt (siehe Bewertung zu Polatuzumab Vedotin [29,30]), ist die vorliegende Herleitung hingegen vergleichbar.

Des Weiteren ergibt sich für die Anteilswerte zur Eignung bzw. Nichteignung einer HDT (siehe Schritte 4a und 4b) sowie einer CAR-T-Zelltherapie (siehe Schritte 5a, 5b, 8a und 8b) eine generelle Unsicherheit daraus, dass für die Eignung dieser Therapien – gemäß Hinweisen aus der S3-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Erwachsene mit DLBCL (Stand: Oktober 2022) [25] – keine einheitliche und scharfe Definition vorliegt.

Schließlich ist anzumerken, dass die Anteilswerte der Schritte 5a und 5b sowie 8a und 8b jeweils insofern voneinander abhängig sind, als dass sie in der Summe 100% ergeben müssen. Davon abweichend ergeben in der Herleitung des pU die Summen der unteren Grenzen (Schritte 5a und 5b: 62,9 % und 30,0 %; Schritte 8a und 8b: 50 % und 30 %) 92,9 % bzw. 80 % und die Summen der oberen Grenzen (Schritte 5a und 5b: 70% und 37,1%; Schritte 8a und 8b: 70 % und 50 %) 107,1 % bzw. 120 %.

### **Zu Schritt 1: Inzidenz des DLBCL im Jahr 2025**

Für die Ermittlung der Inzidenz greift der pU auf Angaben zum DLBCL zurück. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin beschränkt sich allerdings gemäß Fachinformation auf das DLBCL NOS [1]. Die angegebene Inzidenz ist potenziell überschätzt. Dabei ist auf Folgendes hinzuweisen: Es ist unklar, welcher Anteil der mit dem Diagnosecode ICD-10 C83.3 erfassten Patientinnen und Patienten kein DLBCL NOS aufweist, sondern z. B. von der Umwandlung einer indolenten Erkrankung in ein DLBCL betroffen ist. Zudem weist der pU darauf hin, dass die vom ZfKD zur Verfügung gestellten Inzidenzen in der Altersgruppe von 0 bis 44 Jahren auch möglicherweise betroffene Kinder und Jugendliche einschließen. Dies könne eine leichte Überschätzung der Zielpopulation zur Folge haben, da diese keine Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren umfasst.

### **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie**

Aus der Publikation Kanas et al. (2022) [7] entnimmt der pU zur Bildung der unteren Grenze einen Anteil von 90 % der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie beginnen. In der Publikation wird darauf hingewiesen, dass die befragten Ärztinnen und Ärzte über ein Panel rekrutiert wurden, welches nicht repräsentativ für alle Behandelnden sein muss. Somit ist der vom pU für die untere Grenze verwendete Anteil mit Unsicherheit behaftet.

Die obere Grenze von 100 % stellt den maximalen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Beginn einer Erstlinientherapie dar.

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie**

Wie in früheren Dossierbewertungen bereits ausgeführt (siehe z. B. [29]) sind in den vom pU angesetzten Anteil in Höhe von 42,4 % scheinbar auch Schätzwerte aus der Ärztebefragung [7] eingeflossen, sodass hier – analog zum vorherigen Schritt – ebenfalls Unsicherheit vorliegt.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der Anteil auch niedriger liegen kann. Dies geht beispielsweise aus den im Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel aus dem Jahr 2022 [31] verwendeten Quellen von Pfreundschuh et al. (2008) [32] und Delarue et al. (2013) [33] hervor, in denen insgesamt von einer Anteilsspanne von 30 % bis 40 % ausgegangen wird.

#### **Zu den Schritten 4a und 4b: Patientinnen und Patienten ohne bzw. mit Eignung einer HDT**

Auf Grundlage der Publikation, die der pU für den Anteilswert vorlegt [10], bleibt unklar, auf welche konkreten Daten die Anteilsangaben zurückgehen. Dies führt zu Unsicherheit, auch wenn der Anteilswert in Höhe von 50 % in der Literatur weiter verbreitet zu sein scheint (siehe z. B. [34]).

#### **Zu den Schritten 5a und 5b: Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Eignung einer CAR-T-Zelltherapie (Zweitlinie)**

Der Anteilswert für die untere Grenze von Schritt 5a (62,9 %) für die Eignung einer CAR-T-Zelltherapie bei Patientinnen und Patienten ohne Eignung einer HDT und der im Umkehrschluss ermittelte Anteil von 37,1 % (obere Grenze, Schritt 5b) sind mit Unsicherheit behaftet. In der zugrunde liegenden Modellrechnung [11] wurde z. B. für die Schätzung der 89 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach der Zweitlinientherapie unter anderem auf die Berechnung der GKV-Zielpopulation aus einem früheren Verfahren zu Tisagenlecleucel zurückgegriffen. In der zugehörigen Bewertung [12] wurde die Anzahl der erwähnten Patientengruppe als mit Unsicherheit behaftet und tendenziell unterschätzt bewertet, was sich auch auf die Aussagekraft des Anteilswertes aus Hopfinger et al. [11] auswirkt.

Aus der Publikation [16], welcher der pU den Anteilswert (70 %) für die obere Grenze von Schritt 5a entnimmt, geht nicht hervor, auf welche konkrete Datengrundlage der herangezogene Anteilswert zurückgeht. Zudem wird der Anteilswert in der Publikation bezogen auf Patientinnen und Patienten mit LBCL genannt. Daher sind der Anteilswert und der im Umkehrschluss ermittelte Wert (30 %, untere Grenze, Schritt 5b) mit Unsicherheit behaftet.

Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU herangezogenen Publikationen sich nicht auf Patientinnen und Patienten beziehen, für die eine HDT nicht geeignet ist, was die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf Schritt 4a einschränkt.

#### **Zu Schritt 5c: Patientinnen und Patienten ohne Eignung einer HDT mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach systemischer Zweitlinientherapie**

Die Anteilsspanne (21,2 % bis 49,3 %), die der pU für Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach einer systemischen Zweitlinientherapie heranzieht, ist mit Unsicherheit behaftet. Dies zeigt sich insbesondere in der starken Variation an Anteilswerten in früheren Verfahren (siehe nähere Ausführung hierzu in der

Dossierbewertung von Epcoritamab [27]). Zudem sind in den vom pU herangezogenen Studien neuere Therapieoptionen (Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin [Pola-BR] oder Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid) nicht berücksichtigt.

### **Zu den Schritten 6a und 6b: Durchführung und Nichtdurchführung einer SZT**

Zu Unsicherheit führen auch, wie oben bereits angesprochen, die Annahmen des pU zum Therapieverlauf in der Zweitlinientherapie. Für einen wesentlichen Teil der Patientinnen und Patienten mit Eignung einer HDT, nämlich diejenigen mit frühem Rezidiv oder Progress, wird in der Zweitlinientherapie eine CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen [25]. Dies wird vom pU in der vorliegenden Berechnung nicht berücksichtigt.

Des Weiteren schließt der pU die Patientinnen und Patienten aus den Schritten 6c (rezidivier/refraktär nach SZT) und 6b (SZT nicht durchgeführt) in den nachfolgenden Schritten in die Zielpopulation ein. Ein Teil der Patientinnen und Patienten, bei denen eine SZT nicht durchgeführt werden kann (wegen fehlendem Ansprechen auf die Induktionstherapie) oder bei denen es nach SZT zu einem Rezidiv kommt, könnte anschließend ggf. für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen. Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt, sind gemäß G-BA jedoch nicht von der vorliegenden Zielpopulation umfasst.

### **Zu den Schritten 8a und 8b: Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Eignung einer CAR-T-Zelltherapie oder SZT (ab Drittlinie)**

Für die Bestimmung der unteren Grenze von Schritt 8a zieht der pU ebenfalls den Anteilswert zur Schätzung von Patientinnen ohne (Schritt 4a) bzw. mit (Schritt 4b) Eignung einer HDT in der Zweitlinientherapie heran (50 %). Für die Bestimmung der oberen Grenze zieht der pU ebenfalls den Anteilswert zur Schätzung von Patientinnen und Patienten mit (Schritt 5a) bzw. ohne (Schritt 5b) Eignung einer CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinientherapie heran (70 %). Dieses Vorgehen führt durch die unklare Übertragbarkeit (Übertragung auf Dritt- und Folgetherapielinien) sowie weitere, bereits beschriebene Unsicherheitsfaktoren (siehe oben die Bewertung zu den Schritten 4a und 4b bzw. 5a und 5b), insgesamt zu Unsicherheit.

### **Zu Schritt 9: Summe aus den Schritten 5a, 5b, 8a und 8b (Zielpopulation)**

Der pU schließt in der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation u. a. diejenigen ein, für die eine CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie (Schritt 5a) oder eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT in der Drittlinie (Schritt 8a) infrage kommen. Gemäß G-BA wird jedoch davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten, für die eine HDT mit anschließender autoSZT oder alloSZT oder CAR-T-Zelltherapie infrage kommt, nicht Teil der Zielpopulation sind. Das Vorgehen des pU führt daher insgesamt zu einer Überschätzung der Patientenzahl der Zielpopulation.

## Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Glofitamab (Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS, für die eine autoSZT nicht geeignet ist [1]) wurde bisher in keinem früheren Verfahren bewertet. Allerdings stellt das Verfahren zu Epcoritamab aus dem Jahr 2024 [27,28] die aktuellste Schätzung in einem ähnlichen Anwendungsgebiet ab der Drittlinientherapie (Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie) dar und wird daher nachfolgend für die Einordnung der Patientenzahlen herangezogen.

Dabei beschränkt sich die Einordnung auf Fragestellung 2 des Epcoritamab-Verfahrens (Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und SZT nicht infrage kommt). Diese ist – abgesehen von der zusätzlichen Einschränkung des vorliegenden Anwendungsgebietes auf das DLBCL NOS – für den Teil der Zielpopulation ab der Drittlinientherapie vergleichbar. Für diese Patientenpopulation erscheint die Schätzung zur Fragestellung 2 aus dem Verfahren zu Epcoritamab – trotz erheblicher Unsicherheit – eher geeignet zu sein, da hierbei erstmalig der aktuellere Therapiealgorithmus hinsichtlich der CAR-T-Zelltherapie (Einsatz bei Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie im Fall eines frühen Rezidivs oder Progresses; siehe Abschnitt zur Bewertung übergreifender Aspekte) Berücksichtigung findet.

Der G-BA hat für die Population der damaligen Fragestellung 2 in den Tragenden Gründen auf Basis eines beauftragten Addendums [28] einen Anteil von 50 % (entspricht ca. 460 bis 970 bezogen auf die Anzahl aus dem Beschluss) ausgewiesen [35,36].

Für die entsprechende Patientenpopulation in der Zweitlinientherapie können die Angaben des pU aus dem vorliegenden Verfahren herangezogen werden. Auf Grundlage

- der Patientenzahlen aus Schritt 3 (Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie: 2586 bis 3173) und
- mit Veranschlagung der Anteilsspanne aus Schritt 5b (CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie ungeeignet: 30,0 % bis 37,1 %) als näherungsweise Schätzung für Patientinnen und Patienten, für die eine HDT mit anschließender autoSZT oder alloSZT oder CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen sowie
- unter Annahme eines GKV-Anteils von 89,2 % (siehe Schritt 10)

ergibt sich näherungsweise eine Anzahl von 764 bis 1050 Patientinnen und Patienten für den Teil der vorliegenden Zielpopulation in der Zweitlinie. Dabei sind jedoch die oben genannten erheblichen Unsicherheiten zu berücksichtigen.

In Summe (ab Zweitlinie) ergibt sich für die vorliegende GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 1224 bis 2020 Patientinnen und Patienten, die zwar mit erheblicher Unsicherheit verbunden

ist und die Einschränkung auf das DLBCL NOS unberücksichtigt lässt, jedoch die Einschränkung des G-BA auf die Nichteignung einer HDT mit anschließender autoSZT oder alloSZT oder CAR-T-Zelltherapie berücksichtigt.

### II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für die Abschätzung der zukünftigen Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation geht der pU methodisch analog zu der in Abschnitt II 1.3.1 beschriebenen Herleitung der GKV-Zielpopulation vor. Er führt dabei für die Berechnung der Inzidenz die Joinpoint-Regression für die nachfolgenden Jahre durch und zieht die Angaben der Bevölkerungsvorausberechnung für die entsprechenden Jahre heran (vergleiche Schritt 1 der Berechnung). Unter Konstanthaltung der weiteren angesetzten Anteilswerte seiner Berechnung ermittelt der pU infolgedessen die GKV-Zielpopulation (vergleiche Berechnung bis einschließlich Schritt 10) der Jahre 2026 bis 2030. Demnach geht der pU von einer steigenden Anzahl der Patientinnen und Patienten für diese Jahre aus.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS, für die eine autoSZT nicht geeignet ist <sup>b</sup>	2147–3647	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt trotz erheblicher Unsicherheiten, im Wesentlichen aufgrund des teilweisen Einschusses von Patientinnen und Patienten, für die eine HDT mit anschließender autoSZT sowie eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen, überschätzt.
<p>a. Angabe des pU                      b. Gemäß G-BA wird aufgrund der Studienpopulation der Studie STARGLO (GO41944) sowie der eingesetzten Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Glofitamab eine HDT mit anschließender autoSZT oder alloSZT oder eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen.</p> <p>alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; NOS: Not otherwise specified; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid oder
- Pola-BR

Gemäß G-BA wird aufgrund der Studienpopulation der Studie STARGLO (GO41944) sowie der eingesetzten Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Glofitamab eine HDT mit anschließender autoSZT oder alloSZT oder eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen.

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zur zu bewertenden Therapie sowie zur benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden. Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, Tisagenlecleucel, Epcoritamab, Glofitamab als Monotherapie sowie Loncastuximab tesirin, da sie nicht Bestandteil der aktualisierten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,37,38]. Je Wirkstoff – bis auf Tafasitamab – endet die Therapie innerhalb des 1. Behandlungsjahres.

Tafasitamab wird laut Fachinformation [37] in 28-tägigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität verabreicht. Auf dieser Basis ermittelt der pU die Anzahl der Behandlungstage für das 1. Behandlungsjahr korrekt (n = 33). Sofern die Therapie mit Tafasitamab fortgeführt wird, ergibt sich je Folgejahr aufgrund der ausbleibenden Induktionsphase auf Grundlage von 365 Tagen eine geringere Anzahl an Behandlungstagen (n = 26,1), sodass sich je Folgejahr niedrigere Kosten ergeben als im 1. Behandlungsjahr.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,37,38].

Der Verbrauch von Gemcitabin, Oxaliplatin, Bendamustin und Rituximab richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF), während sich der Verbrauch von Polatuzumab Vedotin und Tafasitamab nach dem Körpergewicht richtet. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des

Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [39] zugrunde. Der pU gibt den Verbrauch an Durchstechflaschen dieser Wirkstoffe pro Behandlungstag korrekt an.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2025 wieder.

Es ist allerdings auf Folgendes hinzuweisen: Für die letzte Gabe von Bendamustin (Wirkstärke 100 mg und 25 mg) kombiniert der pU Präparate verschiedener Hersteller. Es entstehen höhere Kosten, wenn ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers pro Gabe kombiniert werden. Zudem veranschlagt der pU für Lenalidomid keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er den Fachinformationen [1,37,38,40-43] entnimmt, sind größtenteils nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten der zusätzlich notwendigen medikamentösen GKV-Leistungen der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2025 wieder.

Laut pU muss an Tag 1 des 1. Zyklus (7 Tage vor der 1. Infusion von Glofitamab) eine Vorbehandlung mit Obinutuzumab erfolgen. Hierbei werden 1-malig 1000 mg intravenös verabreicht. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation von Glofitamab, die auf eine entsprechende Dosierung bei der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Obinutuzumab in der Studie GO41944 (STARGLO) hinweist. Zudem setzt er für die Vorbehandlung mit Obinutuzumab weitere Wirkstoffe zur Prämedikation (z. B. mit Dexamethason) an. Allerdings gibt es nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in der klinischen Praxis regulatorische und erstattungsrechtliche Herausforderungen [44], da der Zulassungsantrag von Obinutuzumab als Vorbehandlung zur Verringerung des Risikos eines Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) im Zusammenhang mit Glofitamab zurückgezogen wurde [45]. Vor diesem Hintergrund wurde die Vorbehandlung mit Obinutuzumab in den Tragenden Gründen eines vorangegangenen Verfahrens zu Glofitamab aus dem Jahr 2023 als nicht erstattungsfähig bewertet [46].

Zudem setzt der pU für Glofitamab und Rituximab Wirkstoffe zur Prämedikation an. Hierbei berücksichtigt er jedoch nicht den Festbetrag, weswegen die Kosten geringfügig höher liegen als vom pU angegeben. Außerdem setzt der pU für Rituximab und Lenalidomid Kosten für die Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) an.

Für alle betrachteten Arzneimitteltherapien können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die sich aus den Fachinformationen ergeben. Dies umfasst beispielsweise Kosten für die Überwachung verschiedener Organfunktionen für Gemcitabin, Oxaliplatin oder Polatuzumab Vedotin [38,42,47] sowie Kosten gemäß EBM für die Infusionstherapie.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand vom 01.05.2025 plausibel [48]. Zum Stand ab dem 01.06.2025 entstehen für Polatuzumab Vedotin höhere Kosten [49]. Sofern Obinutuzumab weiterhin nicht erstattungsfähig ist, entstehen dafür auch keine Kosten gemäß Hilfstaxe.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 165 155,63 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Unter der Annahme, dass Obinutuzumab weiterhin nicht erstattungsfähig ist, entstehen geringere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als vom pU angesetzt. In diesem Fall würden für Obinutuzumab auch keine Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen. Die weiteren Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6. Sie bestehen für beide Therapieroptionen ebenfalls aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten für Pola-BR sowie für Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid im 1. Behandlungsjahr sind insgesamt trotz der Kombination von Präparaten verschiedener Hersteller für Bendamustin bzw. trotz der Nichtberücksichtigung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags für Lenalidomid in einer plausiblen Größenordnung. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Zum Stand ab dem 01.06.2025 entstehen für Polatuzumab Vedotin höhere Kosten [49]. Für Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid ergeben sich für sämtliche Kostenarten geringere Kosten je Folgejahr, da in Folgejahren keine Behandlung mit Lenalidomid mehr stattfindet (siehe Abschnitt II 2.1).

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Glofitamab + Gemcitabin + Oxaliplatin	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS, für die eine autoSZT nicht geeignet ist	159 611,22	2544,41	3000,00	165 155,63	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Unter der Annahme, dass Obinutuzumab weiterhin nicht erstattungsfähig ist, entstehen geringere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als vom pU angesetzt. In diesem Fall würden für Obinutuzumab auch keine Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen. Die weiteren Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Tafasitamab + Lenalidomid	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL NOS, für die eine autoSZT nicht geeignet ist	102 283,70	15,55	3300,00	105 599,25	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für das 1. Behandlungsjahr (in der Größenordnung) plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Je Folgejahr wäre von geringeren Kosten auszugehen.
Pola-BR		67 040,08	14,90	2286,00	69 340,98	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Zum Stand ab dem 01.06.2025 entstehen für Polatuzumab Vedotin höhere Kosten [49].
a. eigene Berechnung der Summen auf Basis der Angaben des pU aus Modul 3 A						
autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Pola-BR: Polatuzumab Vedotin, Bendamustin, Rituximab; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NOS: Not otherwise specified						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert, dass aufgrund einer Vielzahl individueller Faktoren bei der Therapiewahl keine quantitativen Angaben zum Versorgungsanteil von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin möglich sind. Zudem thematisiert er Kontraindikationen und Therapieabbrüche.

### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)**

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Roche. Columvi [online]. 05.2025 [Zugriff: 15.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Anfrage zur altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prävalenz und Inzidenz des DLBCL (ICD-10 C83.3) [unveröffentlicht]. 2021.
3. National Cancer Institute. Joinpoint Trend Analysis Software [online]. 2024. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>.
4. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile).
5. Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/begleitheft.html>.
6. Daneels W, Roskamp M, Macq G et al. Real-World Estimation of First- and Second-Line Treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Health Insurance Data: A Belgian Population-Based Study. *Front Oncol* 2022; 12: 824704. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.824704>.
7. Kanas G, Ge W, Quek RGW et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(1): 54-63. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1975188>.
8. Smith A, Crouch S, Howell D et al. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol* 2015; 39(6): 1103-1112. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.08.015>.
9. Wåsterlid T, Bickler JL, Brown PN et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Population-based Study. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1882-1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy184>.
10. Gisselbrecht C, van den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018; 182(5): 633-643. <https://doi.org/10.1111/bjh.15412>.

11. Hopfinger G, Rupp B, Greil R. Barriers to patient access of CAR T cell therapies in Austria. memo - Magazine of European Medical Oncology 2023; 16(1): 79-90.  
<https://doi.org/10.1007/s12254-022-00859-w>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-ZellLymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g20-05\\_tisagenlecleucel\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g20-05_tisagenlecleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
13. Haute Autorité de Santé. YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2025]. URL: [https://www.has-sante.fr/icms/p\\_3262244/en/yescarta-axicabtagene-ciloleucel](https://www.has-sante.fr/icms/p_3262244/en/yescarta-axicabtagene-ciloleucel).
14. Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M et al. Health Economic Aspects of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapies for Hematological Cancers: Present and Future. Hemasphere 2021; 5(2): e524. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000524>.
15. Belleudi V, Trotta F, Fortinguerra F et al. Real world data to identify target population for new CAR-T therapies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2021; 30(1): 78-85.  
<https://doi.org/10.1002/pds.5165>.
16. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? Blood 2022; 139(18): 2737-2746.  
<https://doi.org/10.1182/blood.2022015789>.
17. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol 2007; 18(8): 1363-1368.  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdm133>.
18. Camus V, Belot A, Oberic L et al. Outcomes of older patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: 10-year follow-up of the LNH03-6B trial. Blood advances 2022; 6(24): 6169-6179. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007609>.
19. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010; 28(27): 4184-4190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618>.
20. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 2014; 32(31): 3490-3496.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9593>.

21. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(5): 544-551.  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.0198>.
22. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(11): 1729-1736. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.036>.
23. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand (Jahresdurchschnitt 2023) [online]. 2024. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf).
24. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung in 2023: Datenbankabfrage [Tabelle 12411-0040] [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0040>.
25. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. 2022.
26. DgHo Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie [online]. 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 03.02.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-108>.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]); Addendum zum Projekt A24-108 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-14>.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-140>.

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL); Addendum zum Projekt A23-140 [online]. 2024 [Zugriff: 24.06.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-09>.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-90\\_lisocabtagen-maraleucel\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-90_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
32. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9(2): 105-116. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70002-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70002-0).
33. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 525-533. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70122-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70122-0).
34. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2021; 384(9): 842-858. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Epcoritamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach  $\geq 2$  Vortherapien) [online]. 2025 [Zugriff: 02.07.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7164/2025-04-17\\_AM-RL-XII\\_Epcoritamab\\_D-1133\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7164/2025-04-17_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-1133_BAnz.pdf).
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Epcoritamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien) [online]. 2024. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10368/2024-04-04\\_AM-RL-XII\\_Epcoritamab\\_D-980\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10368/2024-04-04_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-980_TrG.pdf).
37. Incyte Biosciences Distribution. Fachinformation MINJUVI 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/a860ff2e-8dec-4c01-a16f-eefaba12c58a.pdf>.

38. Roche Registration. Fachinformation Polivy [online]. 10.2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/708e956a-db29-4dcf-9851-e0040223a662.pdf>.
39. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
40. Roche Registration. Fachinformation Gazyvaro [online]. 09.2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/529180a4-6e2d-4274-88fa-a4a264993380.pdf>.
41. betapharm Arzneimittel. Fachinformation: Ituxredi 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Ituxredi 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 08.2024 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000#>.
42. medac. medoxa 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2023 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
43. T. A. D. Pharma. Fachinformation Lenabdor 2,5 mg/- 5 mg/- 7,5 mg/- 10 mg/- 15 mg/- 20 mg/- 25 mg Hartkapseln [online]. 03.2023. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/b9f576dc-6722-452a-ad44-dcfa895b1a31.pdf>.
44. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Glofitamab beim rezidierten/refraktären DLBCL Management des Zytokinfreisetzungs syndroms (CRS) [online]. 2023 [Zugriff: 30.06.2025]. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/glofitamab/glofitamab-20230906.pdf>.
45. European Medicines Agency. Withdrawal of application to change the marketing authorisation for Gazyvaro (obinutuzumab) [online]. 2023 [Zugriff: 30.06.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-and-answers-withdrawal-application-change-marketing-authorisation-gazyvaro-obinutuzumab\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-and-answers-withdrawal-application-change-marketing-authorisation-gazyvaro-obinutuzumab_en.pdf).
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Glofitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 30.06.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10194/2024-02-01\\_AM-RL-XII\\_Glofitamab\\_D-963\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10194/2024-02-01_AM-RL-XII_Glofitamab_D-963_TrG.pdf).

47. AqVida. Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2025 [Zugriff: 11.07.2025]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000#>.

48. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 22.07.2025]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arsneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-05-01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_idF\\_35\\_EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arsneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-05-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_35_EV.pdf).

49. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arsneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_idF\\_37\\_EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arsneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37_EV.pdf).