

Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL])

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A 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: A24-108

Version: 1.0

Stand: 30.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1927

DOI: 10.60584/A24-108

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.11.2024

Interne Projektnummer

A24-108

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-108>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-108>.

Schlagwörter

Epcoritamab, Lymphom –Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Nutzenbewertung

Keywords

Epcoritamab, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Evangelisches Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Bernhard Jochheim.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Christiane Balg
- Dorothee Ehlert
- Moritz Felsch
- Tatjana Hermanns
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender
- Ulrike Seay

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Epcoritamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-Cell Lymphoma [DLBCL]) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

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 Epcoritamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.11.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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 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).

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

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 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)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen 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.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur	I.17
I Anhang A Suchstrategien.....	I.18
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.19

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Epcoritamab	I.6
Tabelle 3: Epcoritamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Epcoritamab	I.10
Tabelle 5: Epcoritamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigen-Rezeptor
CD	Cluster of Differentiation
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 Epcoritamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.11.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Epcoritamab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt ^{b, c}	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel ▪ Axicabtagen-Ciloleucel ▪ Lisocabtagen maraleucel ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
2	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab ▪ Tafasitamab + Lenalidomid ▪ Bestrahlung
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid</p>		

Der pU weicht von den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 (für die eine chimärer Antigen-Rezeptor [CAR]-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt) benennt der pU neben einer CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel

lediglich die allogene Stammzelltransplantation und nicht die autologe Stammzelltransplantation als Option einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Weiterhin macht der pU keine Angaben zur Induktions- und Hochdosistherapie der Stammzelltransplantation.

Die Population der Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt) unterteilt der pU basierend auf dem Kriterium einer Vortherapie mit CAR-T-Zellen in 2 Subpopulationen. Für diese beschreibt er jeweils separat eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten, die noch keine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, benennt der pU neben den vom G-BA für Fragestellung 2 benannten Optionen zusätzlich die Wirkstoffe Glofitamab und Loncastuximab Tesirin. Eine Bestrahlung stellt aus Sicht des pU keine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Für Patientinnen und Patienten, die in ihrer Vortherapie bereits eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, legt der pU Glofitamab als Vergleichstherapie fest.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde für keine der beiden Fragestellungen eine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Epcoritamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da der pU selbst keine RCT zum direkten Vergleich von Epcoritamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Epcoritamab durch. Dabei identifiziert er die 1-armige Studie GCT3013-01 und zieht diese Studie zur Bewertung des Zusatznutzens heran.

Bei der vom pU eingeschlossenen Studie GCT3013-01 handelt es sich um eine laufende 1-armige Studie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Epcoritamab. Die Studie ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie für beide Fragestellungen keinen Vergleich von Epcoritamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Es liegen somit für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Epcoritamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies gilt für beide Fragestellungen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Epcoritamab.

Tabelle 3: Epcoritamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt ^{b, c}	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel ▪ Axicabtagen-Ciloleucel ▪ Lisocabtagen maraleucel ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab ▪ Tafasitamab + Lenalidomid ▪ Bestrahlung 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.
c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.
d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Epcoritamab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt ^{b, c}	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel ▪ Axicabtagen-Ciloleucel ▪ Lisocabtagen maraleucel ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
2	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab ▪ Tafasitamab + Lenalidomid ▪ Bestrahlung

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.
 c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.
 d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid

Der pU weicht von den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Diese Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 (für die eine chimärer Antigen-Rezeptor [CAR]-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt) benennt der pU neben einer CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel lediglich die allogene Stammzelltransplantation und nicht die autologe Stammzelltransplantation als Option einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Weiterhin macht der pU keine Angaben zur Induktions- und Hochdosistherapie der Stammzelltransplantation.

Die Population der Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt) unterteilt der pU basierend auf dem Kriterium einer Vortherapie mit CAR-T-Zellen in 2 Subpopulationen. Für diese beschreibt er jeweils separat eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten, die noch keine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, benennt der pU neben den vom G-BA für Fragestellung 2 benannten Optionen zusätzlich die Wirkstoffe Glofitamab und Loncastuximab Tesirin. Eine Bestrahlung stellt aus Sicht des pU keine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Für Patientinnen und Patienten, die in ihrer Vortherapie bereits eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, legt der pU Glofitamab als Vergleichstherapie fest.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA 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). Da somit für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung beider Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Epcoritamab (Stand zum 10.10.2024)
- bibliografische Recherchen zu Epcoritamab (letzte Suche am 10.10.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Epcoritamab (letzte Suche am 10.10.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Epcoritamab (letzte Suche am 10.10.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Epcoritamab (letzte Suche am 20.11.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Direkter Vergleich

Durch die Überprüfung wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Epcoritamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Da der pU selbst keine RCT zum direkten Vergleich von Epcoritamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Epcoritamab durch. Dabei identifiziert er die 1-armige Studie GCT3013-01 [2], auf deren Basis die Zulassung von Epcoritamab erfolgte, und zieht die Studie zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet. Die vom pU unter weiteren Untersuchungen vorgelegte Studie ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Im Folgenden wird die Studie des pU beschrieben.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie GCT3013-01

Der pU schließt die 1-armige Studie GCT3013-01 in seine Nutzenbewertung ein. Es handelt es sich um eine noch laufende Studie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Cluster-of-Differentiation(CD)-20-positiven reifen B-Zell-Neoplasie, darunter das DLBCL (*de novo* oder transformiert), mit Epcoritamab. Eingeschlossen wurden

Patientinnen und Patienten mit rezidivierender, progredienter und / oder refraktärer Erkrankung nach einer Behandlung mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab), ggf. in Kombination mit Chemotherapie und / oder rezidiviert nach autologer Stammzellrettung. Alle Standardtherapieoptionen mussten ausgeschöpft worden sein oder für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommen. Die Patientinnen und Patienten wurden in Abhängigkeit von ihrer B-Zell-Neoplasie in 3 Kohorten eingeteilt (aggressive B-Zell-Lymphome, indolente B-Zell-Lymphome, Mantelzell-Lymphome). Die Studie setzt sich aus einer Dosisfindungs- und einer Extensionsphase zusammen. Die Behandlung mit Epcoritamab erfolgt in der Extensionsphase gemäß Fachinformation [3] und wird bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder bis zum Beginn einer Folgetherapie durchgeführt. Primärer Endpunkt der Extensionsphase ist die Gesamtansprechrate. Im Modul 4 A legt der pU Daten der Extensionsphase der Studie zu 139 Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien aus der Kohorte der Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom zum Datenschnitt vom 21.04.2023 vor.

Die vom pU in Modul 4 A vorgelegte 1-armige Studie GCT3013-01 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie für beide Fragestellungen keinen Vergleich von Epcoritamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Es liegen somit für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Epcoritamab für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie liegen im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Dies gilt für beide Fragestellungen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Epcoritamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Epcoritamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt ^{b, c}	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel ▪ Axicabtagen-Ciloleucel ▪ Lisocabtagen maraleucel ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie ▪ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ R-GDP oder ▫ R-DHAP oder ▫ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab ▪ Tafasitamab + Lenalidomid ▪ Bestrahlung 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.
 c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.
 d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Gesamtpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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. Hutchings M, Mous R, Clausen MR et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. Lancet 2021; 398(10306): 1157-1169. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00889-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00889-8).
3. AbbVie. Tepkinly 48 mg Injektionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
epcoritamab OR GEN-3013 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
epcoritamab* OR GEN-3013 OR GEN3013 OR (GEN 3013)

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)

Suchstrategie
epcoritamab, GEN-3013, GEN3013

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.

„Die im Folgenden dargestellten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Epcoritamab sind der Fachinformation des Arzneimittels entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Tepkinly darf nur unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes angewendet werden.

Es sollte mindestens 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung bei Auftreten eines CRS verfügbar sein, bevor Epcoritamab in Zyklus 1 gegeben wird. Eine zusätzliche Dosis Tocilizumab sollte innerhalb von 8 Stunden nach Gabe der ersten Tocilizumab-Dosis verfügbar sein.

Dosierung

Empfohlene Prämedikation und Dosierungsschema

Tepkinly ist entsprechend folgendem Aufdosierungsschema in 28-tägigen Zyklen, wie in Tabelle 1-13 beschrieben, zu verabreichen.

Tabelle 1-13: Zweistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit DLBCL

Dosierungsschema	Behandlungszyklus	Tage	Epcoritamab-Dosis (mg) ^a
Wöchentlich	Zyklus 1	1	0,16 mg (Step-up-Dosis 1)
		8	0,8 mg (Step-up-Dosis 2)
		15	48 mg (erste volle Dosis)
		22	48 mg
Wöchentlich	Zyklus 2 – 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Alle 2 Wochen	Zyklus 4 – 9	1, 15	48 mg
Alle 4 Wochen	Zyklus 10 und folgende	1	48 mg

a: 0,16 mg ist eine Initialdosis, 0,8 mg eine Zwischendosis und 48 mg eine volle Dosis.
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Tepkinly sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet werden.

Einzelheiten zur empfohlenen Vormedikation bei CRS sind in Tabelle 1-14 dargestellt.

Tabelle 1-14: Epcoritamab-Vormedikation

Zyklus	Vormedikation erforderlich	Vormedikation	Verabreichung
Zyklus 1	Alle Patienten	Dexamethason ^b (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent	<ul style="list-style-type: none"> 30 – 120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab und an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab in Zyklus 1
		<ul style="list-style-type: none"> Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent Paracetamol (650 – 1.000 mg oral) 	<ul style="list-style-type: none"> 30 – 120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab
Zyklus 2 und danach	Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS des Grads 2 oder 3 ^a aufgetreten ist	Dexamethason ^b (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent	<ul style="list-style-type: none"> 30 – 120 Minuten vor der nächsten Anwendung von Epcoritamab nach einem CRS-Ereignis des Grads 2 oder 3^a und an drei aufeinander folgenden Tagen nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein CRS jeglichen Grads auftritt
<p>a: Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis des Grads 4 dauerhaft abgebrochen. b: Basierend auf der Optimierungsstudie GCT3013-01 ist Dexamethason das bevorzugte Corticosteroid zur CRS-Prophylaxe. CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom</p>			

Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie und Herpes-Virus-Infektionen wird insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Steroiden dringend empfohlen.

Tepkinly sollte nur bei ausreichend hydrierten Patienten angewendet werden. Es wird dringend empfohlen, dass alle Patienten während Zyklus 1 die folgenden Empfehlungen zur Flüssigkeitsaufnahme einhalten, sofern dies nicht medizinisch kontraindiziert ist:

- Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Absetzen blutdrucksenkender Medikamente für 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Gabe von 500 ml isotonischer intravenöser Flüssigkeit am Tag der Anwendung von Epcoritamab vor der Verabreichung; UND
- Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden nach jeder Verabreichung von Epcoritamab.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (Clinical Tumor Lysis Syndrome, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem harnsäuresenkenden Mittel empfohlen.

Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines ICANS zu überwachen und gemäß den aktuellen Leitlinien zu behandeln. Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS aufzuklären und anzuweisen, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS und ICANS auftreten.

Patienten mit DLBCL sind nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder ICANS zu überwachen

Dosisanpassungen und Behandlung von Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt werden, kann sich ein CRS entwickeln.

Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sind abzuklären und entsprechend zu behandeln. Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 4 der Fachinformation einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden.

Immunzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom

Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein ICANS sind die Empfehlungen in Tabelle 5 der Fachinformation einzuhalten.

Bei anderen Nebenwirkungen sind die empfohlenen Dosisanpassungen in Tabelle 6 der Fachinformation zu beachten.

Versäumte oder verzögerte Anwendung

Ein erneuter Initialzyklus (identisch mit Zyklus 1 mit Standard-CRS-Prophylaxe) ist erforderlich:

- *wenn zwischen der Initialdosis (0,16 mg) und der Zwischendosis (0,8 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder*

- wenn zwischen der Zwischendosis (0,8 mg) und der ersten vollen Dosis (48 mg) mehr als 14 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen den vollen Dosen (48 mg) mehr als 6 Wochen vergangen sind.

Nach dem erneuten Initialzyklus sollte der Patient die Behandlung an Tag 1 des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortsetzen (nach dem Zyklus, in dem die verzögerte Anwendung stattfand).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz nicht untersucht.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 3-Faches der oberen Normgrenze [Upper Limit of Normal, ULN] und jeglicher Aspartat-Aminotransferase [AST]-Wert) nicht untersucht, und es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) vor. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tepkinly bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tepkinly wird subkutan angewendet. Es wird ausschließlich als subkutane Injektion verabreicht, vorzugsweise in den unteren Bauchbereich oder in den Oberschenkel. Ein

Wechsel der Injektionsstelle von links nach rechts oder umgekehrt wird empfohlen, insbesondere während des wöchentlichen Anwendungsschemas (d. h. Zyklus 1 – 3).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, sind Fälle eines CRS, das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, aufgetreten. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen eines CRS zählen Fieber, Hypotonie und Hypoxie. Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei mehr als 2 Patienten beobachtet wurden, umfassten Schüttelfrost, Tachykardie, Kopfschmerzen und Dyspnoe.

Die meisten CRS-Ereignisse traten in Zyklus 1 auf und standen mit der ersten vollen Dosis von Epcoritamab in Zusammenhang. Zur Minderung des CRS-Risikos sind prophylaktisch Corticosteroide zu verabreichen.

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS ist eine unterstützende Behandlung mit Tocilizumab und/oder Corticosteroiden wie erforderlich einzuleiten (siehe Tabelle 4 der Fachinformation). Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten. Die Behandlung des CRS kann je nach Schwere des CRS entweder eine vorübergehende Verzögerung oder ein Absetzen von Epcoritamab erforderlich machen.

Die Patienten sind nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS zu überwachen.

Immunzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines ICANS auf, darunter ein tödliches Ereignis. Ein ICANS kann sich in Form von Aphasie, Bewusstseinsstörungen, kognitiven Beeinträchtigungen, motorischer Schwäche, Krampfanfällen und zerebralen Ödemen äußern.

Die meisten ICANS-Fälle traten innerhalb von Zyklus 1 der Behandlung mit Epcoritamab auf, einige jedoch mit verzögertem Beginn.

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines ICANS überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines ICANS ist eine Behandlung mit Corticosteroiden und nicht sedierenden Antikonvulsiva wie erforderlich einzuleiten. Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines ICANS sowie über das möglicherweise verzögerte Einsetzen der Ereignisse informiert werden. Die Patienten sind anzuweisen, sich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines ICANS auftreten. Die Behandlung mit Epcoritamab ist wie empfohlen entweder aufzuschieben oder abzusetzen.

Die Patienten sind nach Verabreichung der Dosis von 48 mg an Tag 15 von Zyklus 1 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen.

Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Epcoritamab kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei mit Epcoritamab behandelten Patienten schwere oder tödliche Infektionen beobachtet.

Die Anwendung von Epcoritamab bei Patienten mit klinisch bedeutsamen aktiven systemischen Infektionen ist zu vermeiden.

Gegebenenfalls sind vor und während der Behandlung mit Epcoritamab prophylaktische Antimikrobiotika zu verabreichen. Die Patienten sind vor und nach der Anwendung von Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Im Fall einer febrilen Neutropenie sollten die Patienten auf eine Infektion untersucht und entsprechend den lokalen Leitlinien mit Antibiotika, Flüssigkeitszufuhr und sonstigen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS wurde bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, beobachtet.

Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein TLS Flüssigkeit und eine prophylaktische Behandlung mit harnsäuresenkenden Arzneimitteln erhalten. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines TLS hin überwacht werden, insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast oder schnell proliferierenden Tumoren und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden.

Tumor-Flare-Reaktion

Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt wurden, wurde über eine Tumor-Flare-Reaktion berichtet. Zu den Symptomen können lokale Schmerzen und Schwellungen gehören. In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus von Epcoritamab ist eine Tumor-Flare-Reaktion wahrscheinlich auf den Einstrom von T-Zellen in die Tumorgebiete nach der Verabreichung von Epcoritamab zurückzuführen.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für eine Tumor-Flare-Reaktion identifiziert. Bei Patienten mit voluminösen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko einer Beeinträchtigung und Morbidität aufgrund eines Masseneffekts als Folge eines Tumor Flare. Mit Epcoritamab behandelte Patienten sollten überwacht und auf Tumor-Flare-Reaktionen an kritischen Körperstellen untersucht werden.

Cluster of Differentiation (CD)20-negative Erkrankung

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

Patientenkarte

Der Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und ICANS sowie über alle Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS und/oder ICANS auftreten. Den Patienten ist eine Patientenkarte auszuhändigen und sie sollten angewiesen werden, die Karte jederzeit bei sich zu haben. Diese Karte

beschreibt die Symptome von CRS und ICANS, die, falls sie auftreten, den Patienten veranlassen sollten, sofort einen Arzt aufzusuchen.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen während der Behandlung mit Epcoritamab nicht verabreicht werden. Es wurden keine Studien bei Patienten durchgeführt, die Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die vorübergehende Erhöhung bestimmter proinflammatorischer Zytokine durch Epcoritamab kann die Aktivitäten der Cytochrom P450-Enzyme unterdrücken. Wenn bei Patienten, die mit Cytochrom P450-Substraten mit enger therapeutischer Breite behandelt werden, eine Therapie mit Epcoritamab eingeleitet wird, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Epcoritamab ist der Schwangerschaftsstatus bei Frauen im gebärfähigen Alter zu überprüfen.

Schwangerschaft

Aufgrund seines Wirkmechanismus könnte Epcoritamab bei Anwendung in der Schwangerschaft eine Schädigung des Fötus hervorrufen, darunter B-Zell-Lymphozytopenie und Veränderungen der normalen Immunantwort. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Epcoritamab bei Schwangeren vor. Mit Epcoritamab wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. Immunglobulin (Ig)G1-Antikörper wie Epcoritamab können die Plazenta passieren und so zu einer Exposition des Fötus führen. Schwangere sind über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.

Epcoritamab wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epcoritamab in die Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf die Milchbildung hat. Da IgG bekanntermaßen in der Muttermilch vorhanden sind, kann das Neugeborene über die Muttermilch mit Epcoritamab in Berührung kommen. Während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt. Die Auswirkungen von Epcoritamab auf die Fertilität von Männern und Frauen sind nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epcoritamab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit eines ICANS sind die Patienten darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Radfahren oder Bedienen von schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen Vorsicht walten zu lassen (bzw. im Fall von Symptomen auf diese Tätigkeiten zu verzichten).

Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete unterstützende Behandlung einzuleiten.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.7
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.7
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.15
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.19
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.19
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.20
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.21
II 2.1 Behandlungsdauer	II.23
II 2.2 Verbrauch.....	II.24
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.25
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.27
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.30
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.31
II 2.7 Versorgungsanteile	II.35
II 3 Literatur.....	II.36

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.20
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.31

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD20	Cluster-of-Differentiation-20
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlichen Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFF-EFF	wirksamkeitsorientiertes ereignisfreies Überleben
EFS-EOT	am Behandlungsende orientiertes ereignisfreies Überleben
FL3B	follikuläres Lymphom Grad 3B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDT	Hochdosistherapie
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LDC	Lymphozytendepletion
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
PFS	progressionsfreies Überleben
PMBCL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
PMBCL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer

Abkürzung	Bedeutung
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
R-DHAP	Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin
R-GDP	Rituximab in Kombination mit Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin
R-ICE	Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
RNA	Ribonukleinsäure
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 [1] von Epcoritamab als Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt (Fragestellung 2).

Zur Aufteilung der Zielpopulation entsprechend dieser beiden Fragestellungen macht der pU in Modul 3 A des Dossiers keine Angaben. Der pU ermittelt ausschließlich eine Anzahl von Patientinnen und Patienten für die gesamte Zielpopulation.

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt. Zudem kommt gemäß G-BA für Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war.

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

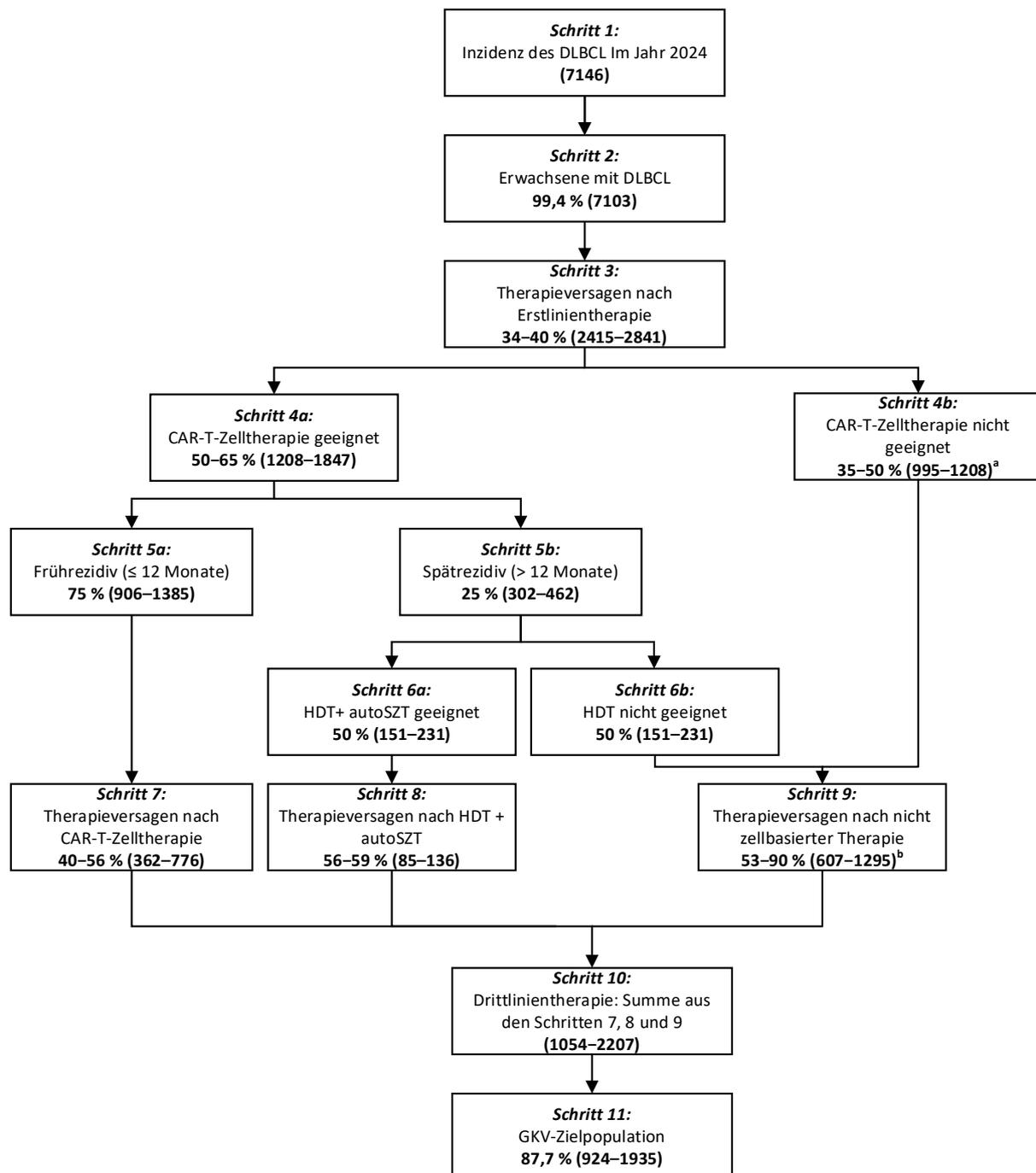
Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären Erkrankung nach mindestens 2 Therapielinien aufgrund einer schlechten Prognose ungeachtet neuer, seit den letzten Jahren zur Verfügung stehender Therapien, weiterhin ein hoher

medizinischer Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen. Er geht davon aus, dass der Einsatz zellbasierter Therapien in der Drittlinientherapie abnehmen wird und der medizinische Bedarf, infolge des Scheiterns einer solchen Therapieoption, nach wirksamen Wirkstoffen ansteigt.

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

autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

a. komplementäre Anteilswerte zu Schritt 4a, Anzahl der Patientinnen und Patienten ergibt sich aus der Differenz aus Schritt 3 und 4a (2415 – 1208 ≈ 1208 bzw. 2841 – 1847 ≈ 995)

b. eigene Berechnung basierend auf Angaben des pU; Summe der jeweiligen oberen und unteren Grenzen aus Schritt 6b und 4b multipliziert mit der Anteilsspanne aus Schritt 9 [2]

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

Schritt 1: Inzidenz des DLBCL im Jahr 2024

Der pU verweist zunächst auf Daten der Inzidenz des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut, die in früheren Verfahren aus den Jahren 2024 bzw. 2023 zu den Wirkstoffen Polatuzumab Vedotin und Glofitamab, die ebenfalls für das DLBCL in der zu bewertenden Indikation zugelassen sind, vorgelegt wurden (siehe jeweils Modul 3 A) [3-6]. Laut den Herstellern stellte das ZfKD altersgruppen- und geschlechterspezifische Fallzahlen der Neuerkrankungen zu der Codierung C83.3 (DLBCL) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) der Diagnosejahre 1999 bis 2018 zur Verfügung (Datenstand 21.12.2021). Der pU greift auf eine Inzidenz von 7134 Fällen zurück, die basierend auf den angefragten Fallzahlen des ZfKD, über eine Extrapolation (Joinpoint-Regression) für das Jahr 2023 in den beiden genannten Verfahren berechnet wurde [3-6]. Anhand dieser Fallzahl ermittelt er nachfolgend unter Einbezug der Referenzpopulation der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung in der Variante 2 (G2-L2-W2; moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2023 [7] eine Inzidenzrate von 8,4 pro 100 000 Personen. Unter der Annahme, dass diese in den nachfolgenden Jahren gleichbleibend hoch ist, berechnet der pU durch Multiplikation mit der vorausgerechneten Gesamtbevölkerung zum Stichtag 31.12.2024 [7] eine Anzahl von 7146 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL für das Jahr 2024.

Schritt 2: Erwachsene mit DLBCL

Der pU gibt an, dass die Angaben zur Inzidenz des ZfKD neben Erwachsenen ebenfalls neu erkrankte Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren enthalten. Er verweist auf einen Anteilswert von 99,4 % für Erwachsene mit DLBCL eines früheren Verfahrens zum Wirkstoff Tisagenlecleucel aus dem Jahr 2023 [8,9]. Dieser basiert auf den vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2021 veröffentlichten tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten [10]. Der pU überträgt diesen Anteilswert auf die Fallzahl des vorherigen Schritts und berechnet eine Anzahl von 7103 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL.

Schritt 3: Therapieversagen nach Erstlinientherapie

Da DLBCL eine Erkrankung sei, die unbehandelt rasch zum Tod führe [11], trifft der pU die Annahme, dass sämtliche Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie erhalten.

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen es nach Abschluss der Erstlinientherapie zu einem Therapieversagen kommt, weist der pU eine Spanne von 34 % bis 40 % aus. Für diese verweist er auf das Dossier (Modul 4 A) eines früheren Verfahrens zu Polatuzumab Vedotin aus dem Jahr 2024 im Anwendungsgebiet Erwachsener mit zuvor unbehandeltem DLBCL [12]. Der im zugehörigen Dossier zugrundeliegenden Zulassungsstudie GO39942 (POLARIX) ist zu entnehmen, dass es bei 167 von 500 Patientinnen und Patienten

(33,4 %) im Kontrollarm nach Behandlung mit Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) zu einem Ereignis nach wirksamkeitsorientiertem ereignisfreiem Überleben (EFS-EFF) sowie bei 199 von 500 Patientinnen und Patienten (39,8 %) zu einem Ereignis nach am Behandlungsende orientiertem ereignisfreiem Überleben (EFS-EOT) kam (Datenschnitt 15.06.2022). Dies entspricht ungefähr der vom pU angegebenen Spanne.

Der pU überträgt die Anteilsspanne von 34 % bis 40 % auf die Anzahlen aus dem vorherigen Schritt und schätzt so eine Spanne von 2415 bis 2841 Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen in der Erstlinientherapie.

Schritte 4a und 4b: Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie geeignet bzw. nicht geeignet ist

Den Erhalt einer Zweitlinientherapie leitet der pU zunächst über die Beurteilung der Eignung einer CAR-T-Zelltherapie für die Patientinnen und Patienten her. Er geht davon aus, dass für 50 % bis 65 % der Patientinnen und Patienten eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt. Für diese Angabe stützt er sich auf eine retrospektive multizentrische bevölkerungsbasierte Analyse aus Kanada von Puckrin et al. In dieser wurde die Eignung einer CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie für Erwachsene aus dem südlichen Alberta mit einem zwischen 2015 bis 2019 diagnostizierten großzelligem B-Zell-Lymphom untersucht, die nach einer kurativ intendierten Erstlinien-Chemoimmuntherapie eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung aufgewiesen haben [13]. Die Autorengruppe gibt an, dass zur Beurteilung der CAR-T-Eignung in der Zweitlinientherapie die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie ZUMA-7 der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel (u. a. Rezidiv oder Refraktärität der Erkrankung innerhalb von 12 Monaten ab der Erstlinientherapie, Eastern Cooperative Oncology Group[ECOG]-Performance-Status 0 bis 1, angemessene Knochenmark und Organfunktionalität) zugrundgelegt wurden. Der pU entnimmt der Studie eine Spanne der Autorengruppe von 49 % bis 65 %, die davon ausgeht, dass – bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung innerhalb von 12 Monaten– entweder entsprechend eines optimistischeren Szenarios für diejenigen mit ECOG-Status 0 bis 2 eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt (65 %) oder dass nur für diejenigen mit einem ECOG-Status von 0 bis 1 eine solche Therapie infrage kommt (49 %).

Der pU wendet die Anteilsspanne von 50 % bis 65 % auf die in Schritt 3 ermittelte Patientenzahl an und weist so eine Anzahl von 1208 bis 1847 Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist (Schritt 4a), aus. Im Umkehrschluss geht er davon aus, dass für 35 % bis 50 % der Patientinnen und Patinnen eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet ist. Über die Differenz aus Schritt 3 und Schritt 4a ergibt sich eine Anzahl von 995 bis 1208 Patientinnen und Patienten (Schritt 4b).

Schritte 5a und 5b: Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (≤ 12 Monate) bzw. Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv (> 12 Monate)

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden oder gegenüber dieser refraktär sind, verweist der pU u. a. auf eine Übersichtsarbeit von Westin und Sehn zum Einsatz von CAR-T-Zellen als Zweitlinientherapie für großzellige B-Zell-Lymphome [14]. Darin findet sich unter anderem ein Therapiealgorithmus für die Zweitlinientherapie, in welchem für Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung oder Rezidiv innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie ein Anteilswert von ca. 75 % genannt wird.

Durch Übertragung dieses Anteilswerts auf die in Schritt 4a ermittelte Anzahl berechnet der pU eine Spanne von 906 bis 1385 Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv (Schritt 5a). Er geht davon aus, dass für diese Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie infrage kommt.

Die restlichen 25 % weisen laut des zuvor beschriebenen Therapiealgorithmus eine refraktäre Erkrankung oder ein Rezidiv nach einer Zeitdauer von mehr als 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie auf [14]. Der pU überträgt diesen Anteilswert auf die in Schritt 4a ermittelte Anzahl und berechnet eine Spanne von 302 bis 462 Patientinnen und Patienten mit einem Spätrezidiv (Schritt 5b).

Schritte 6a und 6b: Patientinnen und Patienten, für die eine HDT geeignet bzw. nicht geeignet ist

Der pU nimmt an, dass für 50 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 5b eine Hochdosistherapie (HDT) mit anschließender autoSZT infrage kommt (Schritt 6a). Für diese Angabe verweist er erneut auf das frühere Verfahren zu Glofitamab [4,5]. Diesem ist zu entnehmen, dass sich der dort beschriebene Anteilswert auf eine Übersichtsarbeit von Gisselbrecht et al. [15] stützt. Die Autoren sprechen von einem substanziellen Anteil von Patientinnen und Patienten, für die eine HDT und autoSZT nicht infrage kommt. 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 [15].

Im Umkehrschluss zu Schritt 6a kommt nach Angabe des pU für 50 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 5b eine HDT nicht infrage (Schritt 6b). Der pU berechnet somit jeweils eine Anzahl von 151 bis 231 Patientinnen und Patienten, für die eine HDT mit anschließender autoSZT geeignet (Schritt 6a) bzw. nicht geeignet ist (Schritt 6b).

Schritt 7: Therapieversagen nach CAR-T-Zelltherapie

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen es nach einer in der Zweitlinientherapie eingesetzten CAR-T-Zelltherapie zu einem Therapieversagen kommt, veranschlagt der pU eine Spanne von 40 % bis 56 %. Für diese verweist er auf die jeweiligen Dossiers (Modul 4 B bzw. 4 A) 2 vorangegangener Verfahren zu den CAR-T-Zell-Therapien Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel aus dem Jahr 2023 [16,17] zur Behandlung des DLBCL und verwendet nach seinen Angaben in einem von ihm separat vorgelegten Dokument [2] die in den genannten Modulen enthaltenen Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (PFS).

Der im Dossier zu Lisocabtagen maraleucel (Anwendungsgebiet: Erwachsene mit DLBCL, hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalem großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind), genannten Zulassungsstudie TRANSFORM ist zu entnehmen, dass 37 von 92 (40,2 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel; Datenschnitt: 13.05.2022) ein PFS-Ereignis aufwiesen [17]. Dies entspricht annähernd der unteren Grenze der Anteilsspanne des pU.

Der Anteilswert der oberen Grenze der vom pU veranschlagten Spanne ist der von ihm zitierten Quelle nicht zu entnehmen [16]. Stattdessen kann man diese der im Dossier (Modul 4 A) zum Verfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel aus dem Jahr 2023 (Anwendungsgebiet: Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist) genannten Zulassungsstudie ZUMA-7 entnehmen. Darin wiesen 101 von 180 (56 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel; Datenschnitt des 25.01.2023) ein PFS-Ereignis auf [18].

Der pU überträgt die Anteilsspanne (40 % bis 56 %) auf die Patientenzahl aus Schritt 5a und ermittelt so eine Anzahl von 362 bis 776 Patientinnen und Patienten mit einem Therapieversagen einer CAR-T-Zelltherapie.

Schritt 8: Therapieversagen nach HDT und anschließender autoSZT

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten, bei denen es nach einer HDT und anschließender autoSZT zu einem Therapieversagen kommt, verweist der pU ebenfalls auf die in Schritt 7 beschriebenen Dossiers (Modul 4 A bzw. B) [16,17]. Dem zusätzlich vorgelegten Dokument [2] ist zu entnehmen, dass er sich dabei ebenfalls auf das PFS stützt.

Der Zulassungsstudie TRANSFORM (Dossier zu Lisocabtagen-maraleucel) ist zu entnehmen, dass 52 von 92 (56,5 %) der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (Standard of Care: Chemotherapie bei Ansprechen gefolgt von einer HDT und anschließender autoSZT) ein PFS-

Ereignis aufwiesen [17]. Dies entspricht ungefähr der unteren Grenze der Anteilsspanne des pU.

Der Zulassungsstudie ZUMA-7 (Dossier zu Axicabtagen-Ciloleucel) ist zu entnehmen, dass es bei 106 von 179 (59 %) der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (Standard of Care: Chemotherapie bei Ansprechen gefolgt von einer HDT und anschließender autoSZT) zu einem PFS-Ereignis kam [18]. Dies entspricht der oberen Grenze der Anteilsspanne des pU.

Der pU wendet die Anteilsspanne (56 % bis 59 %) auf die Patientenzahl aus Schritt 6a an und ermittelt so eine Anzahl von 85 bis 136 Patientinnen und Patienten mit einem Therapieversagen nach HDT und anschließender autoSZT.

Schritt 9: Therapieversagen nach nicht zellbasierter Therapie

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder eine HDT mit anschließender SZT nicht infrage kommt, die infolgedessen eine nicht zellbasierte Therapie erhalten und bei denen es daraufhin zu einem Therapieversagen kommt, veranschlagt der pU eine Spanne von 53 % bis 90 %.

Zur Ermittlung der unteren Grenze stützt sich der pU auf das Dossier zu Tafasitamab (Modul 4 A) aus dem Jahr 2021 (Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autoSZT nicht infrage kommt) [19]. Diesem ist zu entnehmen, dass in der Zulassungsstudie L-MIND 42 von 80 (52,5 %) Patientinnen und Patienten (Datenschnitt: 30.10.2020) nach der Behandlung mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid ein PFS-Ereignis aufwiesen. Dies entspricht ungefähr der unteren Grenze der Anteilsspanne des pU.

Für die obere Grenze zieht der pU die retrospektive Kohortenstudie von Ip et al. zu Behandlungsergebnissen mit Standardtherapien beim rezidivierten oder refraktären DLBCL heran [20], in der Daten aus elektronischen Patientenakten aus der COTA-Datenbank untersucht wurden. Diese enthält anonymisierte Patientendaten für eine geschätzte Anzahl von 4226 Erwachsener aus US-amerikanischen Universitätskliniken und Gemeinschaftspraxen mit DLBCL. Patientinnen und Patienten mit Diagnose und Behandlung aus dem Zeitraum von Januar 2010 bis März 2022 mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL (mindestens 1 erhaltene systemische Therapie mit mindestens 1 Anti-Cluster-of-Differentiation-20(CD20)-Antikörper), die mindestens 1 weitere interessierende Therapie ab der Zweitlinie erhalten haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Von 102 Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Zweitlinientherapie kam es bei 93 (91,2 %) zu einem PFS-Ereignis. Dies entspricht ungefähr der oberen Grenze der Anteilsspanne des pU.

Der pU überträgt die Spanne (53 % bis 90 %) zum einen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet ist (Schritt 4b [995 bis 1208]) und zum anderen auf die Patientinnen und Patienten für die eine HDT nicht geeignet ist (Schritt 6b

[151 bis 231]][2]. In Summe ergeben sich 607 bis 1295 Patientinnen und Patienten, bei denen es nach einer nicht zellbasierten Therapie zu einem Therapieversagen kommt.

Schritt 10: Drittlinientherapie

Anschließend ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine Drittlinientherapie infrage kommt. Über die Addition der Patientenzahlen aus den Schritten 7, 8 und 9 ergibt sich eine Anzahl von 1054 bis 2207 Patientinnen und Patienten.

Schritt 11: GKV-Zielpopulation

Der pU veranschlagt einen GKV-Anteil in Höhe von 87,7 % [2] und berechnet eine Spanne von 924 bis 1935 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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 der Anzahl in der GKV-Zielpopulation unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund der Angaben aus einem früheren Verfahren.

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU in seiner Herleitung der GKV-Zielpopulation lediglich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die 2 vorherige Therapielinien erhalten haben. Gemäß Anwendungsgebiet der Fachinformation [1] kommen jedoch auch Patientinnen und Patienten mit einer höheren Anzahl an Vortherapien für eine Behandlung mit Epcoritamab infrage.

Zu Schritt 1: Inzidenz des DLBCL im Jahr 2024

Der pU stützt sich für die von ihm angenommene Inzidenz des DLBCL größtenteils auf die eingereichten Angaben aus den Verfahren zu Glofitamab und Polatuzumab Vedotin aus dem Jahr 2023 [3,4]. Im damaligen Verfahren zu Glofitamab wurde die Inzidenz als in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegend bewertet [5].

Es ist darauf hinzuweisen, dass im gefassten Beschluss zum Vorgängerverfahren zu Epcoritamab aus dem Jahr 2024 [21,22] auf das Ergebnis einer Neuberechnung des Herstellers aus dem Stellungnahmeverfahren der Bewertung zu Tisagenlecleucel (ebenfalls ab Drittlinie) zurückgegriffen wurde [23-25]. Diese Berechnung basiert wiederum auf einer Spanne für die Inzidenz beruhend auf Angaben des ZfKD für das Jahr 2018 als untere Grenze (n = 6279, siehe früheres Dossier zu Glofitamab [4]) und einer Angabe für das Jahr 2021 auf Grundlage einer Extrapolation von Daten des ZfKD aus früheren Jahren (n = 8158, siehe Bewertung zu Lisocabtagen maraleucel [26]) als obere Grenze [26]. Die Angabe des pU zur prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2024 liegt innerhalb dieser Spanne.

Es ist nicht auszuschließen, dass unter den Fällen mit dem Diagnosecode ICD-10-C83.3 (DLBCL) auch ein geringer Anteil von Fällen mit HGBL miterfasst wurde (siehe dazu Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel [27]).

Zu den Schritten 3, 7, 8 und 9: Therapieanteile

Der pU geht für die Erstlinien- sowie für die Zweitlinientherapie davon aus, dass 100 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung erhalten.

Im Dossier zu dem Verfahren zu Polatuzumab Vedotin aus dem Jahr 2023, welches zugelassen ist für Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, wurde für Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie beginnen, eine Therapierate von 90 % als Untergrenze angesetzt [3,6]. Dieser Anteil basiert auf den Ergebnissen einer Umfrage bei Ärztinnen und Ärzten aus verschiedenen westeuropäischen Ländern in den Jahren 2018 und 2019, die von Kantar Health (CancerMPact Treatment Architecture) durchgeführt wurde [28] und es ist anzumerken, dass die Rekrutierung über ein Panel erfolgte, welches nicht repräsentativ für alle Behandelnden sein muss (siehe Dossierbewertung zu Polatuzumab Vedotin [6]).

Zu Schritt 3: Therapieversagen nach Erstlinientherapie

Die vom pU angesetzte Anteilsspanne (34 % bis 40 %) für Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden oder deren Erkrankung gegenüber dieser Therapie refraktär ist, liegt in der Größenordnung der Angaben aus früheren Verfahren [5,9,25].

Zu den Schritten 4a und 4b: Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie geeignet bzw. nicht geeignet ist

Die vom pU für die Eignung (50 % bis 65 %) bzw. Nichteignung (35 % bis 50 %) der CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie herangezogenen Spannen liegen in einem ähnlichen Bereich wie die Angaben, die in früheren Verfahren – allerdings jeweils mit Bezug auf die Situation ab der Drittlinie und unter zusätzlicher Berücksichtigung der Eignung bzw. Nichteignung einer Stammzelltransplantation – angesetzt wurden (siehe Verfahren zu Polatuzumab Vedotin [zusätzlich Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt]: Eignung ca. 53 %, Nichteignung ca. 47 % [29,30]; siehe Verfahren zu Loncastuximab tesirin: Eignung ca. 50 % bis 63 %, Nichteignung ca. 50 % bis 37 % [31,32]). Diese Anteilswerte aus früheren Verfahren wurden jeweils als mit Unsicherheit behaftet bewertet [33,34].

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Herleitung der GKV-Zielpopulation des pU im Hinblick auf die Berücksichtigung der Unterteilung nach der Eignung einer CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinientherapie zwar dem aktuellen Therapiealgorithmus des DLBCL gemäß der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

(DGHO) entspricht [11]. Es bleibt jedoch fraglich, welcher Anteil der Zielpopulation bereits nach diesem Therapiealgorithmus behandelt wurde, da auch Patientinnen und Patienten aus früheren Jahren in der Berechnung enthalten sein können. Dies führt zu Unsicherheit.

Zu den Schritten 5a und Schritt 5b: Frührezidiv (≤ 12 Monate) bzw. Spätrezidiv (> 12 Monate)

Aus der vom pU vorgelegten Publikation [14] geht nicht hervor, auf welcher Datengrundlage die entsprechenden Anteilswerte zum Therapiealgorithmus für die Zweitlinientherapie zurückgehen. Dies führt zu Unsicherheit.

Für die Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach Auftreten eines Früh- oder Spätrezidivs verweist der pU zudem auf das in Schritt 3 beschriebene Modul 4 A des Verfahrens zu Polatuzumab Vedotin [12] und der darin enthaltenen POLARIX-Studie [2]. Allerdings ist weder seiner Beschreibung in Modul 3 A noch seiner beigefügten Tabellenkalkulation [2] zu entnehmen, auf welche Angaben er sich bezieht.

Zu den Schritten 6a und 6b: Patientinnen und Patienten, für die eine HDT geeignet bzw. nicht geeignet ist

Auf Grundlage der Publikation von Gisselbrecht et al. [15], die im früheren Verfahren zu Glofitamab hinzugezogen wurde, bleibt unklar, auf welche konkreten Daten die Anteilsangaben zurückgehen [5]. Dies führt zu Unsicherheit. In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, dass der Anteilswert in der Übersichtsarbeit für die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach der Erstlinie angegeben wird [15]. Es bleibt fraglich, inwiefern der Anteilswert auf Patientinnen und Patienten übertragbar ist, für die grundsätzlich eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt, die aber nach der Erstlinientherapie ein Spätrezidiv erleiden.

Zu den Schritten 7 und 8: Therapieversagen nach CAR-T-Zelltherapie bzw. nach HDT und anschließender autoSZT

Um das Therapieversagen nach einer CAR-T-Zelltherapie bzw. nach einer HDT und anschließender autoSZT zu bestimmen, stützt sich der pU auf Angaben zum PFS aus der TRANSFORM- sowie der ZUMA-7-Studie [17,18]. In beiden Studien wurden allerdings nicht nur Patientinnen und Patienten mit DLBCL in die Gesamtpopulation eingeschlossen (ca. 65 % für die TRANSFORM- und ca. 61 % für die ZUMA-7-Studie) sondern auch Betroffene mit z. B. HGBL, PMBCL oder FL3B. Eine Übertragung der Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit DLBCL ist somit mit Unsicherheit behaftet.

Zudem weisen die Studien kurze Beobachtungsdauern (Zeitpunkt der Randomisierung bis zum jeweiligen Datenschnitt) auf. Es ist nicht auszuschließen, dass bei einer längeren Beobachtungsdauer mehr Patientinnen und Patienten ein Ereignis aufweisen.

Darüber hinaus geht aus den Daten zur ZUMA-7-Studie (Modul 4 A) [18] nicht hervor, wie hoch im PFS der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Progressionsereignis (rezidierte oder refraktäre Erkrankung) war und wie viele verstarben. Dies führt zu Unsicherheit.

Zusätzlich wurden in beiden Studien nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, deren Erkrankung nicht später als 12 Monate nach Erhalt der Erstlinientherapie rezidierte. Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden jedoch auch Patientinnen und Patienten mit Spätrezidiven (Entstehung nach > 12 Monaten) (Schritt 5b) berücksichtigt. Die Übertragbarkeit der Anteilswerte aus Schritt 8 auf den vorherigen Schritt (6a) ist somit fraglich.

Zu Schritt 9: Therapieversagen nach nicht zellbasierter Therapie

Der Anteil aus der L-MIND-Studie [19] (ca. 53 %), welche der pU für die untere Grenze hinzuzieht, bezieht sich nicht nur auf Patientinnen und Patienten nach Versagen der Erstlinientherapie. In die Studienpopulation wurden Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL mit mindestens 1 und maximal 3 systemischen Therapien (mit mindestens 1 anti-CD20-Therapie) eingeschlossen [19]. Es ist unklar, inwiefern diese Anteile auf Patientinnen und Patienten nach ausschließlich 1 vorangegangenen Therapie übertragbar sind. Darüber hinaus sind unter der Anzahl der PFS-Ereignisse neben Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsprogression (42,5 %) in nennenswertem Umfang auch verstorbene Patientinnen und Patienten (10,0 %) umfasst. Es ist unklar, ob die verstorbenen Patientinnen und Patienten zum Teil berücksichtigt werden sollten.

Darüber hinaus ist der Publikation von Ip et al. [20], welche der pU für die obere Grenze hinzuzieht, nicht zu entnehmen, ob die in der Analyse betrachteten Patientinnen und Patienten, die in der Zweitlinientherapie mit einer interessierenden Therapie behandelt wurden, grundsätzlich nicht für eine zellbasierte Therapie infrage kamen. Zudem geht aus der Studie nicht hervor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten es zu einer Progression (rezidierte oder refraktäre Erkrankung) kam und wie viele verstarben. Dies führt zu Unsicherheit.

In anderen Dossiers wurden bereits Anteile vorgelegt, die in einem niedrigeren Bereich von 25 % bis 58 % liegen [4,35]. Allerdings wurden diese Angaben in den jeweiligen Bewertungen ebenfalls aus unterschiedlichen Gründen als unsicher bewertet, z. B. wegen der fraglichen Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT nicht infrage kommt [5,36].

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Das zuletzt abgeschlossene Verfahren im selben Anwendungsgebiet stellt das Vorgängerverfahren zu Epcoritamab aus dem Jahr 2023 dar [37,38]. Die Einordnung der Patientenzahlen des vorliegenden Dossiers wird auf Basis der Zahlen des Beschlusses von Epcoritamab

vorgenommen (ca. 1050 bis 1900 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) [21,22]. Wie bereits im Abschnitt zur Bewertung von Schritt 1 beschrieben, basieren die beschlossenen Patientenzahlen auf einer Neuberechnung des Herstellers im Verfahren zu Tisagenlecleucel aus dem Jahr 2023 (ebenfalls Therapie ab Drittlinie), welche im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht wurde [23-25]. Die im vorliegenden Dossier durch den pU ermittelte Spanne der GKV-Zielpopulation (924 bis 1935) liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie die Patientenzahlen des vorherigen Beschlusses zu Epcoritamab [21].

Es liegen wesentliche konzeptionelle Unterschiede zwischen der vorliegenden und der früheren Herleitung vor. Letztlich weisen beide Herleitungen eine Vielzahl an Unsicherheiten auf. Für die Anzahl aus dem früheren Beschluss zu Epcoritamab sei dafür auf die Bewertung zu Lisocabtagen maraleucel aus dem Jahr 2023 [26] verwiesen, da dort das methodische Vorgehen beschrieben und bewertet wurde, welches im Stellungnahmeverfahren zu Tisagenlecleucel zur Anwendung kam, das wiederum die Grundlage vom Epcoritamab-Beschluss ist. Es bleibt unklar, ob die Berechnung im vorliegenden Dossier oder die frühere Herleitung zu einer besseren Annäherung an die GKV-Zielpopulation von Epcoritamab führt, da jeweils eine Unter- oder Überschätzung möglich ist. Im Abgleich ist aber festzuhalten, dass die neu vorgelegte Herleitung erstmalig die Anwendung der CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie infolge eines Frührezidivs nach der Erstlinientherapie mitberücksichtigt hat, was zumindest dem gegenwärtigen Therapiealgorithmus gemäß den Empfehlungen der DGHO [11] entspricht.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Da vor allem ältere Patientinnen und Patienten am DLBCL erkranken, gibt der pU an, dass die Inzidenz sowie die Prävalenz in den kommenden Jahren wahrscheinlich leicht ansteigen werden. Wie in Schritt 1 im Abschnitt II 1.3.1 beschrieben, ermittelt er eine Inzidenzrate von 8,4 Fällen pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohnern und schätzt anschließend anhand der Bevölkerungsvorausberechnung [7] einen Anstieg der Neudiagnosen von 7158 Fällen im Jahr 2025 auf 7188 Fälle im Jahr 2029.

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 ^a	Kommentar
Epcoritamab	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, davon diejenigen,	924–1935	Die Angabe des pU ist mit Unsicherheit behaftet. Insgesamt liegt die GKV-Zielpopulation in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Beschlusszahlen vorheriger Verfahren (siehe Einordnung in Abschnitt II 1.3.2). Zu den Patientenzahlen nach den Fragestellungen 1 und 2 macht der pU im Dossier keine Angaben.
	für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt ^{b, c} (Fragestellung 1)	–	
	für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt ^d (Fragestellung 2)	–	

a. Angabe des pU

b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.

c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.

d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 folgende zweckmäßige Vergleichstherapien benannt:

Fragestellung 1

Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Tisagenlecleucel
 - Axicabtagen-Ciloleucel
 - Lisocabtagen maraleucel
 - einer Induktionstherapie mit
 - Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin (R-GDP) oder
 - Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin (R-DHAP) oder
 - Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid (R-ICE)gefolgt von einer HDT mit autoSZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
 - einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP oder
 - R-DHAP oder
 - R-ICEgefolgt von einer HDT mit allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommen. Zudem kommt gemäß G-BA bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autoSZT behandelt wurden, eine alloSZT bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war.

Fragestellung 2

Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab
 - Tafasitamab + Lenalidomid
 - Bestrahlung

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommen.

Zu den Angaben im Dossier

Der pU bestimmt die Kosten nur für einen Teil der vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien: für Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Liso-cabtagen maraleucel, Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid sowie für die verschiedenen Induktionstherapien mit einer folgenden alloSZT. Die Kosten für eine autoSZT und eine Bestrahlung bleiben unberücksichtigt.

Der pU unterteilt die Kosten nicht gemäß Fragestellungen des G-BA, sondern weist sie der Gesamtpopulation des Anwendungsgebietes von Epcoritamab zu. Zudem verortet der pU die Arzneimittelkosten der Induktionstherapien in Modul 3 des Dossiers im Abschnitt 3.3.4 „Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen“. Außerdem bestimmt er im Rahmen der Induktionstherapie R-GDP ausschließlich Kosten für Cisplatin und vernachlässigt die Kosten für Carboplatin.

Des Weiteren ermittelt der pU Kosten für die Wirkstoffe Glofitamab und Loncastuximab tesirin, die nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA sind.

Die folgende Bewertung bezieht sich zum einen ausschließlich auf die vom pU dargestellten Optionen der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Zum anderen wird eine eigene Zuordnung dieser Optionen zu der jeweiligen Fragestellung des G-BA vorgenommen. Zudem werden die Arzneimittelkosten der Induktionstherapien in den Abschnitten zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten thematisiert. Die zusätzlichen Kosten der Wirkstoffe der Induktionstherapien werden im Abschnitt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen kommentiert.

Somit werden die vom pU ausgewiesenen Kosten für folgende Wirkstoffe bzw. Therapien bewertet:

- im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 des G-BA:
 - Tisagenlecleucel
 - Axicabtagen-Ciloleucel
 - Lisocabtagen maraleucel
 - Induktionstherapie mit R-GDP (ausschließlich mit Cisplatin), R-DHAP sowie R-ICE, jeweils gefolgt von einer HDT mit alloSZT
- im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 2 des G-BA:
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab
 - Tafasitamab + Lenalidomid

Die Induktionstherapien R-GDP, R-ICE und R-DHAP sind für die hier vorliegende Patientengruppe zulassungsüberschreitende Arzneimittelkombinationen. Der pU erläutert, dass er sich für seine Kostenberechnung zu diesen Regimen auf die Angaben in den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Axicabtagen-Ciloleucel aus dem Jahr 2023 [39] stützt. Zum Abgleich der Angaben des pU werden die Tragenden Gründe zu Axicabtagen-Ciloleucel [39] mit den dort erwähnten Publikationen von Gisselbrecht et al. [40] zur CORAL-Studie und von Crump et al. [41] sowie die S3-Leitlinie zum DLBCL der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [42] herangezogen. Sowohl die Publikation von Crump et al. [41] als auch die CORAL-Studie [43] werden in der S3-Leitlinie [42] erwähnt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zu bewertenden Therapie entsprechen der Fachinformation von Epcoritamab [1]. Dieser ist keine maximale Behandlungsdauer für Epcoritamab zu entnehmen, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Der pU differenziert im Hinblick auf die Behandlungsdauer zwischen dem 1. Behandlungsjahr (28 Behandlungstage) und Folgejahren (13 Behandlungstage).

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1

CAR-T-Zelltherapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der CAR-T-Zellen entsprechen den Fachinformationen [44-46]. Es handelt sich jeweils um eine Einzeldosis zur Infusion.

Induktionstherapie gefolgt von einer HDT mit alloSZT

Für die Behandlungsdauer der Induktionstherapien R-GDP, R-DHAP und R-ICE setzt der pU jeweils 2 bis 3 Zyklen an. Dies entspricht den Angaben aus der S3-Leitlinie [42]. Für diese Induktionstherapien geht der pU entsprechend den Angaben in den Publikationen von Gisselbrecht et al. [40] (Angaben zu R-DHAP und R-ICE) und Crump et al. [41] (Angaben zu R-DHAP und R-GDP) jeweils von einem 21-tägigen Zyklus aus. Dies ist nachvollziehbar.

Der Publikation von Gisselbrecht et al. [40] lässt sich für Rituximab eine zusätzliche 1-malige Gabe für R-DHAP und R-ICE entnehmen, während sich aus der Publikation von Crump et al. [41] (Angaben zu R-DHAP und R-GDP) keine zusätzliche Gabe von Rituximab ableiten lässt. Der pU setzt für beide Therapieregime keine zusätzliche 1-malige Gabe von Rituximab an.

Für die alloSZT geht der pU von einer 1-maligen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der Therapien Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid entsprechen den Fachinformationen [47,48]. Die Behandlungsdauer von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab ist auf 6 Zyklen (je 21 Tagen) begrenzt. Die Behandlungsdauern der Wirkstoffe von Tafasitamab + Lenalidomid unterscheiden sich: Lenalidomid wird bis zu 12 Zyklen (je 28 Tagen) und Tafasitamab in Zyklen (je 28 Tage) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität verabreicht. Der pU differenziert zwischen dem 1. Behandlungsjahr (Tafasitamab + Lenalidomid) und Folgejahren (ausschließlich Tafasitamab). Die Angaben des pU sind nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zum Verbrauch der zu bewertenden Therapie entsprechen der Fachinformation [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1

CAR-T-Zelltherapie

Die Angaben des pU zum Verbrauch der CAR-T-Zellen entsprechen den Fachinformationen [44-46].

Induktionstherapie gefolgt von einer HDT mit alloSZT

Der Verbrauch der jeweiligen Wirkstoffe für R-GDP, R-DHAP sowie R-ICE richtet sich – mit Ausnahme von Dexamethason und Carboplatin – nach der Körperoberfläche (KOF) [40,41]. Für seine Berechnungen legt der pU die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen

Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [49] zugrunde. Die Körperoberfläche ermittelt er mithilfe der DuBois-Formel. Die Angaben des pU sind plausibel.

Für Carboplatin (bei R-ICE) legt der pU in Anlehnung an Gisselbrecht et al. [40] eine Ziel-Area under the Curve von 5 mit einem Verbrauch von 641,4 mg als untere Grenze und eine maximale Dosierung von 800 mg zugrunde. Ausgehend von der Calvert-Formel und durchschnittlichen Annahmen zum Alter, Körpergewicht und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration aus einem früheren Verfahren zu Nivolumab in einem anderen Erkrankungsgebiet [50] ergibt sich unter Einbezug der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Formel ein höherer Verbrauch für die untere Grenze (ca. 701 mg; Mittelwert für Frauen und Männer).

Für Dexamethason lässt sich der Publikation von Crump et al. [41] eine orale Darreichungsform entnehmen, die der pU zugrunde legt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Der Verbrauch der Wirkstoffe Bendamustin und Rituximab richtet sich nach der KOF [47]. Für seine Berechnungen legt der pU eine durchschnittliche KOF auf Basis der Angaben gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [49] zugrunde, siehe dazu auch den vorherigen Abschnitt. Der Verbrauch von Polatuzumab Vedotin richtet sich nach dem Körpergewicht der Patientin bzw. des Patienten [47]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Gewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [49] zugrunde.

Sämtliche Angaben des pU zum Verbrauch der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2 entsprechen den Fachinformationen [47].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Epcoritamab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2024 wieder. Es wird auf Folgendes hingewiesen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1

CAR-T-Zelltherapie

Für Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel setzt der pU korrekt den jeweiligen Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer an. Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2024 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [51] hat die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und

Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass für die CAR-T-Zellen für das Jahr 2024 krankenhausindividuelle NUB-Entgelte vereinbart werden können.

Induktionstherapie gefolgt von einer HDT mit alloSZT

Bei allen Induktionstherapien setzt der pU für Rituximab bei der Gabe im 3. Zyklus Flaschen verschiedener Hersteller an. Für Cisplatin bei R-GDP und für Carboplatin bei R-ICE setzt der pU bei jeder Gabe Flaschen verschiedener Hersteller an. Für Carboplatin 50 mg (bei R-ICE) wählt er zudem ein Import-Präparat. Bei Heranziehen von Flaschen desselben Herstellers pro Gabe für Rituximab, Cisplatin und Carboplatin entstehen jeweils höhere Kosten. Für Carboplatin ist zusätzlich Folgendes anzumerken: Bei der maximalen Dosierung von 800 mg sind die Kosten pro Gabe geringer, wenn je 1 Flasche mit 600 mg, 150 mg und 50 mg Wirkstoff anstelle von 1 Flasche mit 600 mg und 4 Flaschen mit 50 mg Wirkstoff herangezogen werden.

Für die Kostenberechnung der alloSZT stellt der pU mögliche anzusetzende Fallpauschalen (Diagnosis related Group [DRG]) sowie bundeseinheitlich festgelegte und krankenhausindividuell vereinbarte Entgelte dar und ermittelt daraus eine Spanne für die Kosten:

- mögliche DRGs für die Durchführung der alloSZT: A04B oder A04C oder A04D oder A04E [52]
- mögliche bundeseinheitlich festgelegte Zusatzentgelte für erhöhten Pflegeaufwand: ZE162 (bei DRG A04B) oder ZE163 (bei DRG A04D und A04E) [52]
- mögliche krankenhausindividuelle (Zusatz-)Entgelte für einen Stammzellbezug anhand des Entgeltkatalogs der Charité Berlin: DR24-Z42Z „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ als Untergrenze oder ZE2024-35.03 „Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen: außereuropäisches Ausland“ als Obergrenze [53]

Den DRG-Erlös berechnet der pU mittels der Formel (Bundesbasisfallwert 2024 × DRG-Bewertungsrelation) + (Pflegeentgeltwert × Pflegebewertungsrelation pro Tag × mittlere Verweildauer) anhand der zugehörigen Angaben aus dem Fallpauschalenkatalog Version 2024 des InEK [52]. Der Bundesbasisfallwert sowie der Pflegeentgeltwert aus dem Jahr 2024 betragen 4210,59 € [54] bzw. 250,00 € [55]. Anschließend addiert der pU zu dem jeweiligen DRG-Erlös mögliche festgelegte und krankenhausindividuelle (Zusatz-)Entgelte und ermittelt daraus eine Spanne zu den Gesamtkosten einer alloSZT in Höhe von 57 338,47 € bis 167 516,17 €. Der Untergrenze liegt die DRG A04E sowie die (Zusatz-)Entgelte ZE163 und DR24-Z42Z und der Obergrenze die DRG A04B sowie die Zusatzentgelte ZE162 und ZE2024-35.03 zugrunde.

Es ist auf folgende Aspekte hinzuweisen:

- Für die (Zusatz-)Entgelte DR24-Z42Z und ZE2024-35.03 sind gemäß § 6 Absatz 1 Satz 1 KHEntgG krankenhausespezifische Entgelte zu vereinbaren. Diese können je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen.
- Je nach Behandlungsablauf kann die alloSCT in mehrere getrennte Behandlungssequenzen aufgeteilt sein. Durch die damit ggf. entstehenden mehrfachen Aufnahmen und Entlassungen können unterschiedliche DRG-Kombinationen entstehen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Für Bendamustin setzt der pU pro Gabe teils Flaschen verschiedener Hersteller an. Die Gabe von Bendamustin mit Präparaten desselben Herstellers führt zu geringfügig höheren Kosten. Für Lenalidomid setzt der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages an.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU den Fachinformationen [37,44-48,56,57] entnimmt, sind größtenteils nachvollziehbar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Zu bewertende Therapie

Laut Fachinformation von Epcoritamab [1] sind Patientinnen und Patienten mit DLBCL nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufzunehmen, um sie auf Anzeichen und Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndrom und / oder Immuzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom zu überwachen. Der pU setzt dafür die DRG R61H „Lymphom und nicht akute Leukämie ohne bestimmte komplizierende Faktoren, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne komplizierende Prozedur, Alter > 15 Jahre“ an [52]. Zur Berechnung des DRG-Erlöses wird die in Abschnitt II 2.3 beschriebene Formel eingesetzt. Anschließend berechnet er einen Abschlag, da die untere Grenzverweildauer von 1 Tag erreicht wird, und zieht diesen von dem DRG-Erlös ab (Entgelt: 1421,22 €). Für eine Berechnung der Kosten des stationären Aufenthalts könnte ebenso die DRG R65Z „Hämatologische und solide Neubildungen, ein Belegungstag“ hinzugezogen werden [52]. Die sich daraus ergebenden Kosten würden sich in einer ähnlichen Größenordnung befinden wie vom pU angesetzt.

Der pU setzt zudem für den 1. Zyklus von Epcoritamab Kosten für die gemäß Fachinformation [37] erforderliche Prämedikation an. Dabei ermittelt er Kosten für die Wirkstoffe Prednisolon (Tabletten), Clemastinfumarat (Injektionslösung) und Paracetamol (Tabletten). Der pU berücksichtigt für sämtliche Wirkstoffe keinen Verwurf und für Prednisolon und Paracetamol zusätzlich keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags. Außerdem kann für Prednisolon die Zieldosis auch mit Tabletten à 20 mg anstelle von Tabletten à 50 mg erreicht werden,

welches zu geringeren Kosten führt, aber mit einer höheren Anzahl an Tabletten je Gabe verbunden ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1

CAR-T-Zelltherapie

Für Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel setzt der pU Kosten zu der gemäß Fachinformationen zu verabreichenden Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion (LDC) mit Cyclophosphamid und Fludarabin an [44-46]. Dies ist für den Fall einer ambulanten Durchführung der LDC nachvollziehbar. Für den Verbrauch von Cyclophosphamid und Fludarabin legt der pU dabei die durchschnittliche KOF zugrunde (siehe Berechnung KOF Abschnitt II 2.2). Die empfohlenen Dosierungen von Cyclophosphamid und Fludarabin unterscheiden sich laut den Fachinformationen der CAR-T-Zellen [44-46]. Dies berücksichtigt der pU. Er legt jedoch für Cyclophosphamid im Rahmen der LDC für Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel keinen Verwurf bei der von ihm herangezogenen Packungsgröße (10 Flaschen mit je 200 mg) zugrunde. Die Kosten für Cyclophosphamid liegen bei Berücksichtigung eines Verwurfs jeweils etwas höher als vom pU ausgewiesen, auch wenn bei Tisagenlecleucel für die benötigte Einzeldosis von Cyclophosphamid (477,5 mg) wirtschaftlichere und zweckmäßigere Packungen (Einzelpackungen mit je 500 mg) verfügbar sind als vom pU veranschlagt werden. Der pU weist Kosten für die Infusionstherapie je Wirkstoff gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) aus. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Gebührenordnungsposition (GOP) 02101 pro Behandlungstag jedoch nur 1-mal abgerechnet werden kann, wenn die Gabe von Cyclophosphamid und Fludarabin über denselben liegenden Zugang erfolgt.

Im Rahmen einer stationären Gabe der CAR-T-Zellen fallen Kosten an, die in Form einer DRG abgerechnet werden können. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC. Es können zusätzlich zum DRG-Erlös sowie den krankenhausindividuellen NUB-Entgelten für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) krankenhausindividuelle Entgelte (unbewertetes Zusatzentgelt ZE2024-220 [52]) für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden. Solche Entgelte werden vom pU nicht angesetzt. Insgesamt können somit die Kosten abweichen.

Laut Fachinformationen der CAR-T-Zellen [44-46] ist vor der Entnahme der Zellen ein Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und Human-Immundefizienz-Virus durchzuführen. Dafür berücksichtigt der pU die GOP 32614, 32618 und 32575.

Induktionstherapie gefolgt von einer HDT mit alloSZT

Der pU weist Kosten für die Verabreichung der Infusionen je Wirkstoff von R-GDP, R-DHAP sowie R-ICE gemäß EBM aus. Die dabei angesetzten unterschiedlichen GOPs sind jedoch nicht

am selben Tag berechnungsfähig. Der pU setzt für Rituximab Kosten für die Testung auf Hepatitis-B (GOP 32781, 32614) als auch Kosten für eine Prämedikation mit Paracetamol und Dimetinden an [56]. Für die Wirkstoffe der Prämedikation berücksichtigt der pU keinen Verwurf und für Paracetamol zusätzlich keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags.

Im Rahmen der Gabe von Cisplatin (bei R-GDP und R-DHAP) ist eine forcierte Diurese erforderlich [57]. Dabei berücksichtigt der pU für Mannitol keinen Verwurf.

Ifosfamid (bei R-ICE) soll laut Fachinformation mit Mesna kombiniert werden, um einer hämorrhagischen Zystitis vorzubeugen [58]. Der pU wählt eine im Abgleich mit der Fachinformation zu geringe Dosierung [59]. Zudem hat es sich laut Fachinformation als zweckmäßig erwiesen, den uroprotektiven Schutz nach Beendigung der Ifosfamid-Infusion noch über weitere 6 bis 12 Stunden mit bis zu 50 % der jeweiligen Ifosfamid-Dosis aufrechtzuerhalten [59]. Dies berücksichtigt der pU nicht. Die Angaben des pU zu den Kosten von Mesna sind in der Gesamtheit unterschätzt.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe (100 € je applikationsfertiger Einheit) der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 1 sind zum aktuellen Sachstand plausibel [60].

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Der pU weist Kosten je Wirkstoff für Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab für die Verabreichung der Infusionen teils am selben Tag aus. Die dabei angesetzten unterschiedlichen GOPs schließen sich jedoch pro Behandlungstag gegenseitig aus. Zudem setzt der pU für Rituximab Kosten für die Testung auf HBV als auch für eine Prämedikation mit Paracetamol und Dimetinden an [56]. Bei den Wirkstoffen der Prämedikation berücksichtigt der pU keinen Verwurf und für Paracetamol zusätzlich keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags.

Der pU weist Kosten für Tafasitamab gemäß EBM für die Verabreichung der Infusionen aus. Zudem setzt der pU im Rahmen von Tafasitamab + Lenalidomid Kosten für die Testung auf HBV als auch Kosten einer GOP für die quantitative Bestimmung der HCV-Ribonukleinsäure (RNA) an. Weder der Fachinformation von Tafasitamab [48] noch der von Lenalidomid [61] kann eine obligatorische Bestimmung auf HCV-RNA entnommen werden.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe (100 € je applikationsfertiger Einheit) der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Fragestellung 2 sind zum aktuellen Sachstand plausibel [60]. Eine Ausnahme bildet Polatuzumab Vedotin. Für diesen Wirkstoff sind pro applikationsfertiger Einheit 81 € anzusetzen [60].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Epcoritamab Jahrestherapiekosten in Höhe von 207 328,19 € für das 1. Jahr und 102 254,88 € je Folgejahr. Sie beinhalten Arzneimittelkosten und für das 1. Jahr zudem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6. Alle Therapien beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Zusätzlich gibt der pU erforderliche Kosten gemäß Hilfstaxe an. Es ergibt sich folgende Bewertung:

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Die Kosten für die CAR-T-Zellen fallen ausschließlich im 1. Jahr an. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten (Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer) und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Im Rahmen einer stationären Gabe der CAR-T-Zellen fallen Kosten an, die in Form einer DRG abgerechnet werden können.

Die Arzneimittelkosten von R-GDP und R-DHAP (letzteres ohne zusätzliche optionale 1-malige Rituximab-Gabe vor dem 1. Zyklus) sind in der Größenordnung plausibel und von R-ICE maßgeblich durch 1 fehlende zusätzliche 1-malige Gabe von Rituximab vor dem 1. Zyklus unterschätzt. Für alle 3 Induktionstherapien können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kostenangaben des pU zur alloSZT sind in der Größenordnung plausibel.

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Die Kosten für Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab fallen ausschließlich im 1. Jahr an.

Die Arzneimittelkosten für Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab sowie Tafasitamab + Lenalidomid sind in der Größenordnung plausibel. Für beide Therapien können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind für Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab überschätzt und für Tafasitamab + Lenalidomid plausibel.

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 (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Epcoritamab	Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr 205 873,58 je Folgejahr: 102 254,88	1. Jahr 1454,61 je Folgejahr: 0	0	1. Jahr 207 328,19 je Folgejahr: 102 254,88	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von						
Tisagenlecleucel	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt ^{b, c}	239 000,00	530,57	600	240 130,57	Die Kosten fallen ausschließlich im 1. Jahr an. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es kann jedoch davon abweichend ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Axicabtagen-Ciloleucel		272 000,00	880,18	600	273 480,18	
Lisocabtagen maraleucel		233 750,00	864,92	600	235 214,92	

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autoSZT oder alloSZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie (Kosten ausschließlich im 1. Jahr)						
Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen ^d	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt ^{b, c}					
R-GDP		6431,16–9683,59	412,19–631,52	800–1200	7643,35–11 515,11	Die Kosten sind ausschließlich mit Cisplatin als Kombinationspartner dargestellt. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
R-DHAP		7189,01–11 079,82	555,44–763,91	1200–1800	8944,45–13 643,73	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Wird eine optionale zusätzliche Gabe von Rituximab angesetzt, liegen die Arzneimittelkosten höher. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
R-ICE		6333,22–9536,68	489,29–747,17	800–1200	7622,51–11 483,85	Die Arzneimittelkosten sind maßgeblich durch 1 fehlende Gabe von Rituximab unterschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autoSZT oder alloSZT	siehe oben	k. A.				entfällt
		entfällt			57 338,47– 167 516,17 ^e	Die Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
		Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von				
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt ^f	86 287,81	584,59–586,33	2400	89 272,40– 89 274,14	Die Kosten fallen ausschließlich im 1. Jahr an. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind überschätzt.
Tafasitamab + Lenalidomid	Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt ^f	1. Jahr 102 244,83 je Folgejahr: 80 193,10	1. Jahr 789,35 je Folgejahr: 511,94	1. Jahr 3300 je Folgejahr: 2600	1. Jahr 106 334,18 je Folgejahr: 83 305,04	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Bestrahlung		k. A.				entfällt

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt. c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autoSZT behandelt wurden, eine alloSZT bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war. d. Sämtliche Kosten der Induktionstherapien sind in Modul 3 des Dossiers im Abschnitt 3.3.4 „Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen“ verortet. Sie werden in der Tabelle differenziert nach ihrer Kostenart dargestellt. Die gesamten Jahrestherapiekosten wurden durch Addition der Angaben des pU selbst berechnet. e. Die vom pU ermittelten Kosten zur alloSZT werden den Jahrestherapiekosten zugewiesen. Sie sind auf Basis stationärer Krankenhausleistungen erhoben, die sich nicht eindeutig den Arzneimittelkosten oder Kosten für zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zuordnen lassen. f. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; k. A.: keine Angaben; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass aufgrund des dynamischen Marktumfeldes ein Versorgungsanteil von Epcoritamab im Anwendungsgebiet nicht abgeschätzt werden kann. Zudem thematisiert er Kontraindikationen und Therapieabbrüche von Epcoritamab. Der pU geht davon aus, dass Epcoritamab fast vollständig im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird.

II 3 Literatur

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

1. AbbVie. Tepkinly 48 mg Injektionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. AbbVie Deutschland. Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Epcoritamab zur Behandlung des DLBCL. 2024.
3. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Polatuzumab Vedotin (POLIVY). Modul 3A. Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen. 18. Dezember [online]. 2023 [Zugriff: 25.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7386/2023_12_18_Modul3A_Polatuzumab_RR.pdf.
4. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Glofitamab (Columvi). Modul 3A. Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. 28. Juli [online]. 2023 [Zugriff: 25.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6895/2023_07_28_Modul3A_Glofitamab.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung G23-17: Glofitamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom). IQWiG-Berichte – Nr. 1669. 30. Oktober [online]. 2023 [Zugriff: 08.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6904/2023-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Glofitamab_D-963.pdf.
6. 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>.
7. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2023 [Zugriff: 25.10.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1693899541123&code=12421#abreadcrumb>.
8. Novartis Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah). Modul 3B. Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom. 31. August [online]. 2023 [Zugriff: 08.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6994/2023_08_31_Modul3B_Tisagenlecleucel.pdf.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung G23-21: Tisagenlecleucel (DLBCL). IQWiG-Berichte – Nr. 1681. 28. November [online]. 2023 [Zugriff: 08.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6998/2023-09-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tisagenlecleucel_D-977.pdf.
10. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten; 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 20.01.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301217015.html>.
11. Lenz G, Chapuy B, Glaß B et al. Onkopedia Leitlinie der DGHO, OeGHO, SGHSSH und SSMO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom – Leitlinie, Stand: Januar [online]. 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
12. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Polatuzumab Vedotin (POLIVY). Modul 4A. Erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL. 18. Dezember [online]. 2023 [Zugriff: 25.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7339/2023_12_18_Modul4A_Polatuzumab_1L.pdf.
13. Puckrin R, Stewart DA, Shafey M. Real-World Eligibility for Second-Line Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Large B Cell Lymphoma: A Population-Based Analysis. *Transplant Cell Ther* 2022; 28(4): 218.e1-218.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.01.024>.
14. 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>.
15. 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>.
16. Gilead Sciences. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta). Modul 4A. Rezidiertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien. 30. Juni [online]. 2023 [Zugriff: 05.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6761/2023_06_30_Modul4A_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf.
17. Bristol-Myers Squibb. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi). Modul 4B. 26. Mai [online]. 2023 [Zugriff: 16.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6684/2023_05_26_Modul4_Liso_Cel.pdf.

18. Gilead Sciences. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/901/#dossier>.
19. Incyte Biosciences Germany. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tafasitamab (MINJUVI). Modul 4A. Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. 30. August [online]. 2021 [Zugriff: 25.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5121/2021_08_30_Modul4A_Tafasitamab.pdf.
20. Ip A, Mutebi A, Wang T et al. Treatment Outcomes with Standard of Care in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Real-World Data Analysis. *Adv Ther* 2024; 41(3): 1226-1244. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02775-9>.
21. 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 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach = 2 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 18.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6540/2024-04-04_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-980_BAnz.pdf.
22. 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 = 2 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 18.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10368/2024-04-04_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-980_TrG.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL))) [online]. 2024 [Zugriff: 18.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6477/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977.pdf.
24. 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); Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL))) [online]. 2024 [Zugriff: 18.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10242/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977_TrG.pdf.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL)) [online]. 2024 [Zugriff: 18.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10463/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977_ZD.pdf.
26. 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.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBl, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-66_axicabtagen-ciloleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
28. 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* 2021; 63(1): 54-63. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1975188>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Polatuzumab Vedotin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: rezidivierendes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2024 [Zugriff: 15.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6668/2024-06-20-AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-1012_BAnz.pdf.
30. 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); Polatuzumab Vedotin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze: rezidivierendes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2024 [Zugriff: 15.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10577/2024-06-20-AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-1012_TrG.pdf.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach = 2 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 20.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6260/2023-11-02_AM-RL-XII_Loncastuximab-tesirin_D-936_BAnz.pdf.
32. 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); Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach = 2 Vortherapien) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9931/2023-11-02_AM-RL-XII_Loncastuximab-tesirin_D-936_TrG.pdf.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Loncastuximab tesirin (DLBCL und HGBL); Addendum zum Auftrag A23-45 [online]. 2023 [Zugriff: 02.12.2023]. URL: https://doi.org/10.60584/G23-25_V1.1.
34. 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>.
35. Gilead Sciences. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/968/#dossier>.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und PMBCL, ab Drittlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-65_axicabtagen-ciloleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
37. AbbVie Deutschland. Epcoritamab (Tepkinly); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 16.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1004/#dossier>.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (DLBCL); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 22.01.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G23-27>.

39. 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) – Axicabtagen-Ciloleucl (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 21. Dezember [online]. 2023 [Zugriff: 25.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucl_D-890_TrG.pdf.
40. 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>.
41. 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>.
42. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0 – Oktober 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL [online]. 2022. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/018-038OL>.
43. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s.
44. Kite Pharma. Fachinformation Yescarta (Axicabtagen-Ciloleucl). Stand: Juli. 2024.
45. Novartis Europharm. Fachinformation Kymriah 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucl). Stand: August. 2024.
46. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation BREYANZI 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion (Lisocabtagen maraleucl). Stand: August. 2024.
47. Roche Registration. Fachinformation Polivy (Polatuzumab Vedotin). Stand: Mai. 2022.
48. Incyte Biosciences Distribution. Fachinformation MINJUVI 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Tafasitamab). Stand: September. 2024.
49. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Mikrozensus 2021) [online]. 2023 [Zugriff: 25.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

50. 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); Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_TrG.pdf.

51. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024; Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/13690/file/Aufstellung%20Information NUB DRG 2024 aktualisiert 240319.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/13690/file/Aufstellung%20Information%20NUB%20DRG%20aktualisiert%20240319.pdf).

52. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; aG-DRG-Version 2024 und Pflegeerlöskatalog 2024 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/13673/file/Fallpauschalenkatalog%202024_2024-02-23.pdf.

53. Universitätsmedizin Berlin. Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) und der Bundespflegesatzverordnung (BPfIV) sowie Unterrichtung der Patientinnen und Patienten gemäß § 8 KHEntgG / § 8 BPfIV [online]. 2024. URL: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf.

54. G. K. V. Spitzenverband. Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2024 zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Köln, – gemeinsam – und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V., Berlin [online]. 2024 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2024.pdf.

55. Bundesministerium der Justiz. Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen (Krankenhausentgeltgesetz - KHEntgG) vom 23. April 2002 (BGBl. I S. 1412, 1422), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 22. März 2024 (BGBl. 2024 I Nr. 105) geändert worden ist [online]. 2024 [Zugriff: 25.10.2024]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/khentgg/KHEntgG.pdf>.

56. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Truxima 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab). Stand: August. 2023.
57. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni. 2023.
58. Baxter. Holoxan [online]. 04.2024 [Zugriff: 08.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
59. Baxter. Uromitexan Multidose [online]. 04.2024 [Zugriff: 09.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
60. GKV-Spitzenverband, Deutschen Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2024 [Zugriff: 10.01.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf.
61. AbZ Pharma. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln. Stand: März. 2024.