

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 (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus:
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2
Vortherapien)

Vom 17. April 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Epcoritamab (Tepkinly) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	34
3.	Bürokratiekostenermittlung	37
4.	Verfahrensablauf	37

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Arzneimittel Tepkinly mit dem Wirkstoff Epcoritamab wurde zunächst als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Diese Zulassung als Orphan Drug erfolgte für das Anwendungsgebiet „Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.“

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA am 4. April 2024 über die Nutzenbewertung von Epcoritamab auf Basis der gesetzlichen Regelungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V) beschlossen.

Am 19. Juli 2024 wurde die Orphan Designation für das Arzneimittel Tepkinly aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden zurückgenommen. Damit erlosch der Status als Orphan-Drug. Infolge dessen wurde der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 13. September 2024 aufgefordert, Nachweise nach 5. Kapitel § 5

Absatz 1 bis 6 Verfo zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31. Oktober 2024, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung nach § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 und § 12 Nummer 2 der Verfahrensordnung (Verfo) des G-BA zum Wirkstoff Epcoritamab eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Epcoritamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Epcoritamab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Epcoritamab (Tepkinly) gemäß Fachinformation

Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. April 2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Epcoritamab als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Tisagenlecleucel,

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

- Axicabtagen-Ciloleucel,
 - Lisocabtagen maraleucel,
 - einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) *oder*
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und
- einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) *oder*
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Epcoritamab als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
- Tafasitamab + Lenalidomid und
- Bestrahlung

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

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

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

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

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

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Epcoritamab folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Glofitamab, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Oronextamab, Polatuzumab Vedotin, Prednisolon, Prednison, Tafasitamab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Rituximab, Loncastuximab tesirin, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel.

Die aufgeführten Arzneimittel weisen dabei zum Teil eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphome“ auf. Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden oder decken das vorliegende Anwendungsgebiet nicht vollständig ab.

- zu 2. Grundsätzlich kommt im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären DLBCL eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Darüber hinaus kann eine Strahlentherapie beispielsweise zur Behandlung von lokalisierten Restmanifestationen des Lymphoms nach Abschluss einer Chemotherapie durchgeführt werden.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Epcoritamab (Beschluss vom 4. April 2024)
 - Tisagenlecleucel (Beschluss vom 15. Februar 2024)
 - Glofitamab (Beschluss vom 1. Februar 2024)

- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21. Dezember 2023)
- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. Juni 2024)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 7. Dezember 2022: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen):

- § 4 Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (Ausnahmen: a) Patientinnen und Patienten, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen; b) Patientinnen und Patienten, bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.)
- Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

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

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

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

Insgesamt ist die Evidenz zu den Therapieoptionen für die vorliegende fortgeschrittene Behandlungssituation des rezidivierten oder refraktären DLBCL nach mindestens zwei Therapielinien limitiert.

Das zugelassene Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und ist hinsichtlich der Eignung bzw. der Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Gemäß S3-Leitlinie liegen diesbezüglich distinkte Behandlungsempfehlungen auf der einen Seite für eine Therapie in primär kurativer Intention, wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation, und auf der anderen Seite eine Therapie in primär palliativer Intention vor. Auch aus der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und German Lymphoma Alliance (GLA) geht hervor, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung im Rezidiv oder bei Refraktärität die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie einen

relevanten Parameter darstellt. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen in Abhängigkeit von der Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation zu differenzieren.

Patientengruppe a)

Für die Patientengruppe a) wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommen.

Laut S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel verfügbar. Für Axicabtagen-Ciloleucel wurde mit dem Beschluss des G-BA vom 21. Dezember 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen. Für Tisagenlecleucel wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2024 im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Für Lisocabtagen maraleucel wurde mit Beschluss vom 6. April 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Laut den vorliegenden Leitlinien stellt eine Salvage-Chemoimmuntherapie unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) insbesondere nach bereits erfolgter CAR-T-Zelltherapie oder für Patientinnen und Patienten, die für eine solche nicht geeignet sind, eine Behandlungsoption dar. Dies ist insbesondere für Patientinnen und Patienten der Fall, bei denen in der zweiten Therapielinie keine Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Eine Salvage-Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation, wird daher vom G-BA als ein weiterer geeigneter Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet.

Gemäß den Leitlinien^{2,3} wird standardmäßig eine Platin-basierte Chemoimmuntherapie für die Induktionstherapie eingesetzt, wobei als konkrete Therapieregime insbesondere die Platin-haltigen Kombinationen GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen werden. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinien wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden.^{4,5}

² Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>; Zugriff am [04.03.2025]

³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 11.07.2024]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.

⁴ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

⁵ Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy

Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.⁶ Rituximab ist in der vorliegenden Indikation nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.

Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar.⁷ Aus den Stellungnahmen der klinischen Sachverständigen in den Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidierten/refraktären DLBCL in der zweiten Therapielinie bzw. rezidierten/refraktären DLBCL und des rezidierten/refraktären primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) in der dritten Therapielinie geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Sachverständigen wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.

Zusammenfassend soll demnach, sofern eine CAR-T-Zelltherapie bereits erfolgt ist oder aus medizinischen Gründen nicht infrage kommt, eine Salvage-Chemoimmuntherapie aus R-GDP, R-ICE oder R-DHAP unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation erfolgen. In diesen Fällen ist für diese relevante Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, für diese Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz dieser Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter 1 aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der schriftlichen Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.

Insgesamt wird daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel, einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>

⁶ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology)

Bei der Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen einer individualisierten Therapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen.

Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.

Patientengruppe b)

Für Patientengruppe b) wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommen. Für diese Patientinnen und Patienten, welche aufgrund ihres Krankheitsverlaufs oder Allgemeinzustandes für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, stellen laut Leitlinien und Stellungnahme der DGHO und GLA verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie neuere Substanzen Therapieoptionen dar.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer ersten Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung aufgrund von Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze wurde für Polatuzumab Vedotin mit Beschluss vom 20. Juni 2024 der Zusatznutzen als nicht belegt festgestellt.

Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen.

Weiter sind in der vorliegenden Indikation die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) sowie EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) zugelassen. Aus den Stellungnahmen der klinische Sachverständigen im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin ging hervor, dass die genannten Kombinationschemotherapien keinen relevanten Stellenwert in der vorliegenden Therapiesituation aufweisen – insbesondere da die genannten Kombinationstherapien bzw. die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits zuvor innerhalb der Therapiesequenz eingesetzt worden sind. Die genannten Kombinationstherapien werden nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei den Wirkstoffen Loncastuximab tesirin und Glofitamab handelt es sich um Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für Loncastuximab tesirin

wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen. Für Glofitamab wurde mit Beschluss vom 1. Februar 2024 im Rahmen einer Orphan Drug-Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Loncastuximab tesirin und Glofitamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei dem Wirkstoff Odronextamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 22. August 2024). Das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Odronextamab wurde zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland nicht Inverkehr gebracht. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Odronextamab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Vor diesem Hintergrund wird für Patientengruppe b) eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Pola-BR, Tafasitamab + Lenalidomid und Bestrahlung als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Epcoritamab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Für Patientengruppe a) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Für Patientengruppe b) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Epcoritamab bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Dossier

stellt der pharmazeutische Unternehmer als bestverfügbare Evidenz die Ergebnisse der nicht-kontrollierten Zulassungsstudie GCT3013-01 dar.

Studie GCT3013-01

Bei der Studie GCT3013-01 handelt es sich um eine einarmige, laufende Phase I/II-Studie bei Erwachsenen mit verschiedenen Krankheitsentitäten eines rezidivierten / refraktären (r/r) B-Zell-Lymphoms. Die Studie enthält mit einer Dosisfindungsphase, einer Expansionsphase und einer Dosis-Optimierungsphase drei separate Phasen. Eingeschlossene Patientinnen und Patienten konnten jeweils nur an einer der drei Studienphasen teilnehmen. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Kohorte der Patientinnen und Patienten mit einem r/r DLBCL in der Expansionsphase der Studie. Neben Patientinnen und Patienten mit r/r DLBCL werden in dieser Studienphase auch Patientinnen und Patienten mit anderen Erkrankungen wie PMBCL, Follikulärem Lymphom oder Mantelzelllymphom untersucht.

Patientinnen und Patienten mit einem r/r DLBCL in der Expansionsphase der Studie mussten eine CD20-positive Erkrankung und eine Vortherapie mit mindestens zwei Linien einer systemischen antineoplastischen Therapie, darunter mindestens eine anti-CD20-Antikörperhaltige Therapie, aufweisen. Patientinnen und Patienten, die für eine kurative intensive Salvage-Therapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit hämatologischer Stammzelltransplantation (HSZT), in Frage kamen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Patientinnen und Patienten wurden mit Epcoritamab gemäß Fachinformation behandelt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fazit:

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Epcoritamab als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Epcoritamab aufgrund der Aufhebung des Orphan – Drug – Status.

Tepkinly wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie zugelassen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen
und
- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel, einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie bestimmt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Pola-BR, Tafasitamab + Lenalidomid und Bestrahlung bestimmt.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie GCT3013-01 vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie GCT3013-01 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Epcoritamab geeignet. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet, liegt aber in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Patientenzahlen vorheriger Verfahren im Anwendungsgebiet. Darüber hinaus wurde erstmalig bei der Berechnung die Anwendung einer CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie infolge eines Frührezidivs berücksichtigt.

Zudem wurde vom IQWiG eine Berechnung der Patientenzahlen getrennt für die Patientengruppen a) und b) basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier vorgenommen (Addendum zur Nutzenbewertung vom 4. April 2025). Nach dieser Berechnung liegt der Anteil der beiden Patientengruppen an der gesamten Zielpopulation jeweils ungefähr im Bereich von 50 %. Unsicherheiten ergeben sich insbesondere aufgrund fehlender einheitlicher Kriterien für die Eignung für eine Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation bzw. für eine CAR-T-Zelltherapie.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tepkinly (Wirkstoff: Epcoritamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tepinkly-epar-product-information_de.pdf

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass alle Angehörigen medizinischer Fachkreise, die Epcoritamab verschreiben können, sowie jede mit Epcoritamab behandelte Person einen Patientenpass erhält, welcher Informationen über Risiken im Zusammenhang mit Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und immunzellassoziertem Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) sowie einen Warnhinweis für das die Personen behandelnde medizinische Fachpersonal und die Kontaktdaten des Epcoritamab-verordnenden ärztlichen Personals enthält.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2025).

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

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

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

CAR-T-Zell-Therapien

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

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

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

Induktionschemotherapien vor Stammzelltransplantation

Für die Induktionschemotherapien R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin), R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) und R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Kombinationstherapien legt der G-BA entsprechend der Empfehlung der

S3-Leitlinie 2 – 3 Zyklen zugrunde⁸. Weiter wird für die Behandlungsschemata und Dosierungen in Bezug auf die Kombinationstherapie R-GDP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Crump et al. (2014)⁹ sowie in Bezug auf die Kombinationstherapien R-ICE und R-DHAP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Gisselbrecht et al. (2010)¹⁰ abgestellt.

Epcoritamab wird mit einem Dosissteigerungsschema appliziert: Im Zyklus 1 werden an Tag 1 0,16 mg (Step-up-Dosis 1), an Tag 8 0,8 mg (Step-up-Dosis 2) und an Tag 15 sowie Tag 22 jeweils 48 mg (jeweils volle Dosis) Epcoritamab gegeben. In der Folge werden jeweils 48 mg Epcoritamab in den Zyklen 2 – 3 wöchentlich gegeben, in den Zyklen 4 – 9 alle 2 Wochen und ab Zyklus 10 alle 4 Wochen. In der Fachinformation wird beschrieben, dass in Zyklus 1 alle Patientinnen und Patienten eine Prämedikation mit Diphenhydramin (oder Äquivalent) und Paracetamol erhalten sollen. Zudem sollen alle Patientinnen und Patienten in Zyklus 1 eine Prä- sowie Postmedikation mit Prednisolon oder Dexamethason erhalten.

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2024 (4 210,59 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt, der sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Absatz 2a KHEntgG und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation ergibt. Die Berechnung der Kosten der stationären Behandlungen wird im Folgenden auf Grundlage des DRG-Fallpauschalen-Katalogs 2024 und des Pflegeerlöskatalogs 2024, des Bundesbasisfallwerts des Jahres 2024 sowie des Pflegeentgeltwerts gemäß § 15 Absatz 2a KHEntgG vereinheitlicht, da der Bundesbasisfallwert für das Jahr 2025 zum Zeitpunkt der Kostenberechnung (1. April 2025) noch nicht verfügbar war.

⁸ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

⁹ Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. *J Clin Oncol*. 2014;32:3490-6.

¹⁰ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28 (27):4184-90

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epcoritamab	<u>Zyklus 1 – 3:</u> 4 x pro 28-Tage-Zyklus <u>Zyklus 4 – 9:</u> 2 x pro 28-Tage-Zyklus <u>Ab Zyklus 10:</u> 1 x pro 28-Tage-Zyklus	28	1	28
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>CAR-T-Zell-Therapien</i>				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionschemotherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁹</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹⁰</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1, zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 - 3	1	3 - 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 - 3	1	2 - 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 - 3	1	2 - 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 - 3	3	6 - 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{9,10}</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig optional am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 - 3	1	2 - 4
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 - 3	4	8 - 12
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 - 3	1	2 - 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 - 3	1	2 - 3
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>				
Stammzellentnahme bei Eigenspender mit	einmalig		15,9	15,9

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Chemotherapie oder mit schwersten Komplikationen oder Komorbiditäten (CC), Alter > 15 Jahre			(mittlere Verweildauer)	
autologe Stammzelltransfusion	einmalig		23,4 (mittlere Verweildauer)	23,4
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁹</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag -1)	2 - 3	1	2 - 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 - 3	2	4 - 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 - 3	4	8 - 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 - 3	1	2 - 3
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹⁰</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 - 3	1	3 - 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 - 3	1	2 - 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 - 3	1	2 - 3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 - 3	3	6 - 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{9,10}</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig optional am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 - 3	1	2 - 4
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 - 3	4	8 - 12
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 - 3	1	2 - 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 - 3	1	2 - 3
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig		7,5 (mittlere Verweildauer)	7,5
allogene Stammzelltransfusion	einmalig		35,0 (mittlere Verweildauer)	35,0

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epcoritamab	<u>Zyklus 1 – 3:</u> 4 x pro 28-Tage-Zyklus <u>Zyklus 4 – 9:</u> 2 x pro 28-Tage-Zyklus <u>Ab Zyklus 10:</u> 1 x pro 28-Tage-Zyklus	28	1	28
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>				
Polatuzumab Vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
Bendamustin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>				
Tafasitamab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 4, 8, 15 und 22 (28-Tage-Zyklus)	13,0	<u>Zyklus 1:</u> 5	33,0
	<u>Zyklus 2 + 3:</u> Tag 1, 8, 15, 22 (28-Tage-Zyklus)		<u>Zyklus 2 + 3:</u> 4	
	<u>Zyklus 4 bis Progress:</u> Tag 1 und 15 (28-Tage-Zyklus)		<u>ab Zyklus 4:</u> 2	
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	12,0	21	252,0
Bestrahlung				
Bestrahlung	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).¹¹

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Epcoritamab	Zyklus 1: Tag 1: 0,16 mg	0,16 mg	1 x 4 mg	28	2 x 4 mg	
	Zyklus 1: Tag 8: 0,8 mg	0,8 mg	1 x 4 mg			
	Zyklus 1: Tag 15 und 22: 48 mg	48 mg	1 x 48 mg		26 x 48 mg	
	Zyklus 2 - 3: Tag 1, 8, 15 und 22: 48 mg	48 mg				
	Zyklus 4 – 9: Tag 1 und 15: 48 mg	48 mg				
	Ab Zyklus 10: Tag 1: 48 mg	48 mg				
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
CAR-T-Zell-Therapien						

¹¹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Axicabtagen-Ciloleucel	< 100 kg: 1 - 2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg	1 - 2 x 10 ⁶ /kg CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
	≥ 100 kg: 2 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (ab 100 kg unabhängig vom Körpergewicht)	2 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen			
Lisocabtagen maraleucel	100 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 x 10 ⁶ lebensfähige CAR+ T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
Tisagenlecleucel	0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)	0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁹</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	4 – 6	8,0 x 1 000 mg – 12,0 x 1 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹⁰</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 550 mg	9 550 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{9,10}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m ² = 2 x 3 820 mg	7 640 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁹</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 910 mg	1 910 mg	2 x 1 000 mg	4 – 6	8,0 x 1 000 mg – 12,0 x 1 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)^{9, 10}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 550 mg	9 550 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg);	641,4, mg –	1 x 600 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	max. 800 mg	800 mg	– 1 x 600 mg + 4 x 50 mg		– 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{9,10}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexame- thason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m ² = 2 x 3 820 mg	7 640 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Epcoritamab	Zyklus 1: Tag 1: 0,16 mg	0,16 mg	1 x 4 mg	28	2 x 4 mg	
	Zyklus 1: Tag 8: 0,8 mg	0,8 mg	1 x 4 mg			
	Zyklus 1: Tag 15 und 22: 48 mg	48 mg	1 x 48 mg		26 x 48 mg	
	Zyklus 2 - 3: Tag 1, 8, 15 und 22: 48 mg	48 mg				
	Zyklus 4 – 9: Tag 1 und 15: 48 mg	48 mg				
	Ab Zyklus 10: Tag 1: 48 mg	48 mg				
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>						
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg/kg = 139,9 mg	139,9 mg	1 x 140 mg	6,0	6,0 x 140 mg	
Bendamustin	90 mg/m ² = 171,9 mg	171,9 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12,0 x 100 mg + 36,0 x 25 mg	
Rituximab	375 mg/m ² = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6,0	6,0 x 500 mg + 18,0 x 100 mg	
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>						

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Tafasitamab	12 mg/kg = 932,4 mg	932,4 mg	5 x 200 mg	33,0	165,0 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252,0	252,0 x 25 mg
<i>Bestrahlung</i>					
Bestrahlung	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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

Stationäre Behandlungen:

Be-rech-nungs-jahr	DRG	Mitt-lere Ver-weil-dauer [d]	DRG-Bewer-tungs-relation (Haupt-abtei-lung)	Bundes-basisfall-wert	Pflege-erlös-bewer-tungs-relation	Pflege-ent-gelt-wert	Fallpau-schalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpau-schalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation									
2025	R61G	7,6	1,005	4 210,59 €	0,7749	250 €	4 231,64 €	1 472,31 €	5 703,95 €
2025	A04E	34,4	8,985	4 210,59 €	1,9317	250 €	37 832,15 €	16 612,62 €	54 444,77 €
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation									
2025	A42A	16,1	1,986	4 210,59 €	0,7507	250 €	8 362,23 €	3 021,57 €	11 383,80 €
2025	A15C	23,8	5,303	4 210,59 €	1,241	250 €	22 328,76 €	7 383,95 €	29 712,71 €

Kosten der Arzneimittel:

Zu bewertendes Arzneimittel					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Epcoritamab 4 mg	1 KII	559,35 €	1,77 €	30,34 €	527,24 €
Epcoritamab 48 mg	1 ILO	6 433,14 €	1,77 €	364,11 €	6 067,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels	
<i>CAR-T-Zell-Therapien</i>					
Axicabtagen ciloleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	230 621,00 €		0 € ¹²	230 621,00 €
Lisocabtagen maraleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	227 500,00 €		0 € ¹²	227 500,00 €
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €		0 € ¹²	239 000,00 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 465,28 €	1,77 €	69,00 €	1 394,51 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	374,81 €	1,77 €	17,25 €	355,79 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cytarabin 2000 mg	1 ILL	77,06 €	1,77 €	3,12 €	72,17 €
Dexamethason 40 mg	10 TAB	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,52 €
Dexamethason 40 mg	20 TAB	81,59 €	1,77 €	0,00 €	79,82 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,90 €	1,77 €	3,35 €	76,78 €
Gemcitabin 1000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Ifosfamid 5 g	1 IFK	177,77 €	1,77 €	7,90 €	168,10 €
Lenalidomid 25 mg	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Polatuzumab vedotin 140 mg	1 PIK	10 680,39 €	1,77 €	0,00 €	10 678,62 €

¹² Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Tafasitamab 200 mg	1 PIK	654,48 €	1,77 €	35,61 €	617,10 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	782,56 €	1,77 €	36,60 €	744,19 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	321,07 €	1,77 €	14,70 €	304,60 €

Abkürzungen:
HKÜ = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Prophylaktische Prämedikation

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in den Fachinformationen für Axicabtagen ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel lediglich empfohlen.

Mesna wird in Kombination mit Ifosfamid zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis gegeben.

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

Bei Axicabtagen ciloleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung der Arzneimittel gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für Axicabtagen ciloleucel an.

Für Axicabtagen ciloleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (500 mg/m² = 955 mg) und Fludarabin (30 mg/m² = 57,3 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1.000 Zellen/ μ l liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Fludarabin (25 mg/m² = 47,75 mg) und Cyclophosphamid (250 mg/m² = 477,5 mg) täglich über 3 Tage beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis, wobei die Infusion von Tisagenlecleucel 2 bis 14 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Für Lisocabtagen maraleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (500 mg/m² = 950 mg) und Fludarabin (30 mg/m² = 57 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV) unter CAR-T-Zell-Therapie

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Axicabtagen ciloleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchung ist nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.¹³

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Epcoritamab							
Prednisolon ¹⁴ 100 mg	100 TAB zu 20 mg	21,62 €	1,77 €	0,82 €	19,03 €	16	19,03 €
Dimetinden i.v.	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	4	34,90 €

¹³ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011I_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
1 mg/10 kg = 7,7 mg							
Paracetamol 500 mg – 1 000 mg	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	4	2,68 €
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		-
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>CAR-T-Zell-Therapien</i>							
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper -Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1,0	9,02 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1,0	4,09 €
<i>Axicabtagen ciloleucl</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 500 mg/m ² = 955 mg	6 PIJ zu 500 mg	84,44 €	1,77 €	9,25 €	73,42 €	3,0	73,42 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57,3 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	670,08 €
<i>Tisagenlecleucl</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 250 mg/m ² = 477,5 mg	10 PIJ zu 200 mg	69,60 €	1,77 €	3,23 €	64,60 €	3,0	64,60 €
Fludarabin 25 mg/m ² = 47,75 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	670,08 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
<i>Lisocabtagen maraleucl</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 300 mg/m ² = 573 mg	6 PIJ zu 500 mg	84,44 €	1,77 €	9,25 €	73,42 €	3,0	73,42 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57,3 mg	1 KIJ zu 50 mg	118,54 €	1,77 €	5,09 €	111,68 €	3,0	670,08 €
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	6,0	52,35 €
Paracetamol ¹⁴ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	6,0	2,68 €
	10 TAB 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		3,01 €
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
<i>Induktionschemotherapien (R-GDP, R-DHAP, R-ICE) vor autologer <u>oder</u> allogener Stammzelltransplantation</i>							
<i>Rituximab (R-GDP, R-DHAP, R-ICE)</i>							
<i>HBV-Diagnostik</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
<i>Prämedikation (R-GDP)</i>							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	2,0 – 3,0	17,45 € – 34,90 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Paracetamol ¹⁴ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 3,0	– 3,01 €
<i>Prämedikation (R-DHAP)</i>							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	2,0	17,45 €
						– 3,0	– 34,90 €
Paracetamol ¹⁴ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 4,0	– 3,01 €
<i>Prämedikation (R-ICE)</i>							
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	2,0	17,45 €
						– 3,0	– 34,90 €
Paracetamol ¹⁴ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	3,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 4,0	– 3,01 €
<i>Cisplatin (R-GDP, R-DHAP)</i>							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 250 ml INF	87,05 €	4,35 €	7,94 €	74,76 €	2,0	74,76 €
						– 3,0	–
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	20 x 500 ml INF	5,51 €	0,28 €	0,38 €	4,85 €	2,0	9,70 €
						– 3,0	– 19,40 €
<i>Mesna (R-ICE)</i>							
Mesna (Bolus mit 1 900 mg Mesna (= 20 % der	Bolus mit 1 900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 1 900 mg						
	5 ILO x	66,24 €	1,77 €	6,95 €	57,52 €	2,0	

¹⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Ifosfamid-Dosis), gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit mindestens 1 900 mg bis zu 9 500 mg (= 20 % - 100 % der Ifosfamid-Dosis), gefolgt von nachträglicher Infusion mit bis zu 4 750 mg Mesna (= 0 % - 50 % der Ifosfamid-Dosis) für 6 – 12 Stunden	1 000 mg					– 3,0	115,04 € – 172,56 €
	Bolus mit 1 900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 9 500 mg gefolgt von nachträglicher Infusion von 4 750 mg						
	50 AMP x 400 mg	148,19 €	1,77 €	17,33 €	129,09 €	2,0 – 3,0	301,65 € - 373,22€
5 ILO x 1 000 mg	66,24 €	1,77 €	6,95 €	57,52 €			
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2025

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 1. Oktober 2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder

- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

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

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

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

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

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

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

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

Benennung

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

verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

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

Ausnahme von der Benennung

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

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Epcoritamab (Tepkinly); tepkinly 48 mg Injektionslösung; Stand: Januar 2025

b) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Epcoritamab (Tepkinly); tepkinly 48 mg Injektionslösung; Stand: Januar 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. November 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Oktober 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 31. Oktober 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 und § 12 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Epcoritamab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. November 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Epcoritamab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Januar 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Februar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. März 2025 statt.

Mit Schreiben vom 25. März 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 4. April 2025 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. April 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. April 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. März 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2025	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. März 2025 1. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungsverfahren
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. April 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 17. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken