

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Epcoritamab (Tepkinly®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 31.10.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	93
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	94
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	97
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	97
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	112
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	113
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	113
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	116
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	117
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Lugano-Modifikation der Ann Arbor-Klassifikation	18
Tabelle 3-2: 5-Jahres-Prävalenz des DLBCL in Deutschland, getrennt nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner) für die Jahre 2016 – 2018	28
Tabelle 3-3: Inzidenz des DLBCL in Deutschland, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner) für die Jahre 2016 – 2018.....	29
Tabelle 3-4: Geschätzte Inzidenz des DLBCL in Deutschland in den Jahren 2025 – 2029	30
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-13: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71
Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	75
Tabelle 3-16: Herleitung der Kosten für Medikation im Rahmen zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	75
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	82
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	91
Tabelle 3-19: Zweistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit DLBCL..	97
Tabelle 3-20: Epcoritamab-Vormedikation	98
Tabelle 3-21: Leitlinie für die CRS-Einstufung und –Behandlung.....	99
Tabelle 3-22: Leitlinie für die ICANS-Einstufung und –Behandlung	101
Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisanpassungen bei anderen Nebenwirkungen	104

Tabelle 3-24: Risk Management Plan 114

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 117

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aa	Altersadjustiert
ABC	Activated B-Cell
Ag	Antigen
allo	Allogen
AUC	Area under the Curve
auto	Autolog
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ASHAP	Doxorubicin + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
auto	Autolog
<i>BCL</i>	B-Zell-Lymphom (Gen) (B-Cell Lymphoma)
BiPAP	Biphasischer positiver Atemwegsdruck (Biphasic Positive Airway Pressure)
BPfIV	Bundespflegegesetzverordnung
BSC	Best-Supportive-Care
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CEPP	Cyclophosphamid + Etoposid + Prednison + Procarbazin
CEOP	Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison
CPAP	Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (Continuous Positive Airway Pressure)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLS	Klinisches Tumorlysesyndrom (Clinical Tumor Lysis Syndrome)

Abkürzung	Bedeutung
dEPOCH	Dosisadjustiertes Etoposid + Prednison + Vincristin + Cyclophosphamid + Doxorubicin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DHAP	Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin
DHAX	Dexamethason + Cytarabin + Oxaliplatin
diCEP	Dosisintensiviertes Cyclophosphamid + Etoposid + Cisplatin
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
DRG	Diagnosis Related Groups
E	Extranodal
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
ESHAP	Etoposid + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal Center B-Cell
GemOx	Gemcitabin + Oxaliplatin
GDP	Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin bzw. Carboplatin
GVDH	Graft-Versus-Host-Krankheit (Graft-Versus-Host Disease)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Oberflächen (Hepatitis B Surface)
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B Surface Antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

Abkürzung	Bedeutung
HLA	Humane Leukozytenantigene
ICANS	Immunzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)
ICE	Immunzellosoziierte Enzephalopathie (Immune Effector Cell-associated Encephalopathy)
Ig	Immunglobulin
IPI	Internationaler Prognostischer Index
i.v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
KHEntG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
MEP	Methotrexat + Etoposid + Cisplatin
MINE	Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid
<i>MYC</i>	Myelocytomatose-Oncogene (Gen)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	Nicht weiter spezifiziert (Not Otherwise Specified)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PEPC +/-R	Prednisolon + Etoposid + Procarbazin + Cyclophosphamid jeweils ± Rituximab
PET	Positronenemissionstomografie
Pola-BR	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidivierend oder refraktär
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
R-CHP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison
R-DHAP	Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin
R-GDP	Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin bzw. Carboplatin

Abkürzung	Bedeutung
R-GemOx	Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SZT	Stammzelltransplantation
Tafa-Len	Tafasitamab + Lenalidomid
TLS	Tumorlysesyndrom
UESI	Unerwünschtes Ereignis vom speziellen Interesse
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

In diesem Dokument wird zur besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit das generische Maskulin verwendet und auf eine geschlechterspezifische Schreibweise sowie auf eine Mehrfachbezeichnung verzichtet. Selbstverständlich werden dabei jedoch, sofern nicht anders kenntlich gemacht, Personen aller Geschlechter gleichberechtigt angesprochen.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Epcoritamab (Tepkinly®) wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie [1].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird je nach Population folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) herangezogen:

- Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation (SZT) infrage kommen:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von CAR-T-Zelltherapie (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel) und allogener (allo) SZT

- Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT nicht infrage kommen und keine vorherige CAR-T-Zelltherapie erhalten haben:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Glofitamab, Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR), Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len) und Loncastuximab Tesirin

- Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT nicht infrage kommen und eine vorherige CAR-T-Zelltherapie erhalten haben:

Glofitamab

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Zum vorliegenden Anwendungsgebiet für Epcoritamab wurde in zwei Beratungsgesprächen (20. August 2020, Vorgangsnummer 2020-B-127¹; 11. November 2022, Vorgangsnummer 2022-B-233) folgende ZVT vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt [3, 4]:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes

Folgende Komparatoren wurden vom G-BA als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet:

Doxorubicin + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin (ASHAP), Bendamustin, Cyclophosphamid + Etoposid + Prednison + Procarbazin (CEPP), Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison (CEOP), Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin (DHAP), Dexamethason + Cytarabin + Oxaliplatin (DHAX), dosisintensiviertes Cyclophosphamid + Etoposid + Cisplatin (diCEP), dosisadjustiertes Etoposid + Prednison + Vincristin + Cyclophosphamid + Doxorubicin (dEPOCH), Etoposid + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin (ESHAP), Gemcitabin + Oxaliplatin (GemOx), Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin bzw. Carboplatin (GDP), Gemcitabin + Vinorelbin, Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid, Lenalidomid (nur für Patienten mit non-Germinal Center B-Cell [GCB] DLBCL), Methotrexat + Etoposid + Cisplatin (MEP), Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid (MINE), Prednisolon + Etoposid + Procarbazin + Cyclophosphamid jeweils ± Rituximab (PEPC +/-R), Pola-BR, Tafa-Len, Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patienten mit Cluster of Differentiation [CD]30+ DLBCL), Monotherapie Chlorambucil, Monotherapie Etoposid, Monotherapie Pixantron, Gemcitabin + Rituximab, Monotherapie Rituximab, Monotherapie Ibrutinib (nur für Patienten mit non-GCB DLBCL), Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Bestrahlung, Best-Supportive-Care (BSC) oder allo/autologe (auto) SZT.

Aufgrund gesetzlicher Änderungen [5] und aufgrund der sich schnell ändernden Therapielandschaft hat der G-BA in den letzten Beschlüssen Anpassungen in der ZVT zum vorliegenden Anwendungsgebiet vorgenommen [6].

Für Patienten in der Drittlinie und späteren Linien existiert bislang kein etablierter Therapiestandard. AbbVie folgt daher dem G-BA darin, dass die ZVT für die vorliegende Nutzenbewertung eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes ist. Im Hinblick auf die Population, die für eine CAR-T-Zelltherapie bzw. für eine alloSZT infrage kommt, wird vorrangig die CAR-T-Zelltherapie als ZVT angesehen. Die alloSZT kommt aufgrund der hohen Toxizität und Mortalität nur noch für Einzelfälle infrage und soll laut Leitlinie nur bei Patienten nach

¹ Hierzu erfolgte eine ergänzende Information über eine Änderung der ZVT am 14. September 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-235z) [2].

vorheriger CAR-T-Zelltherapie in Erwägung gezogen werden [7]. Die autoSZT spielt in der Dritt- und weiteren Linie keine relevante Rolle und ist nicht Teil der ZVT [7, 8].

Im Hinblick auf die Population, die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie bzw. alloSZT infrage kommt, sieht AbbVie unter Berücksichtigung der aktualisierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) im Hinblick auf die ZVT weiteren Differenzierungsbedarf bezüglich der Vortherapie [7]:

- Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT nicht infrage kommen und keine vorherige CAR-T-Zelltherapie bekommen haben:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Glofitamab, Pola-BR, Tafa-Len und Loncastuximab Tesirin

- Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder SZT nicht infrage kommen und eine vorherige CAR-T-Zelltherapie bekommen haben:

Glofitamab

Gemäß den Leitlinien werden Patienten, die keine vorherige CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, mit bispezifischen Antikörpern, Pola-BR, Tafa-Len oder Loncastuximab Tesirin behandelt. Je nach betrachteter Leitlinie werden bispezifische Antikörper als die präferierte Option empfohlen [7, 9].

Für Patienten, die eine vorherige CAR-T-Zelltherapie bekommen haben, werden bispezifische Antikörper als ZVT angesehen. Nur bispezifische Antikörper haben in Zulassungsstudien eine ausreichende Anzahl an Patienten mit vorheriger CAR-T-Zelltherapie eingeschlossen und hinreichende Effektivität gezeigt, sodass eine Zulassung auch in dieser Patientenpopulation ausgesprochen wurde und eine Aufnahme in die Leitlinie erfolgt ist. Die Leitlinie der DGHO empfiehlt daher für diese Patienten den Einsatz von bispezifischen Antikörpern [7]. Entsprechend kann hier aus Sicht von AbbVie für diese Patienten nur Glofitamab als ZVT herangezogen werden.

Die vom G-BA in dem für dieses Anwendungsgebiet letzten Beschluss [6] aufgeführten ZVT-Optionen Pixantron und Bestrahlung werden aus den folgenden Gründen nicht als Teil der ZVT erachtet: Sowohl die S3-Leitlinie als auch die aktuellere DGHO-Leitlinie empfehlen den Einsatz von Pixantron im vorliegenden Indikationsgebiet nicht, weshalb Pixantron in der Versorgung eine untergeordnete Rolle einnimmt [7, 10, 11]. Zudem wird Pixantron als Therapie zum Zeitpunkt des Beschlusses für das vorliegende Bewertungsverfahren nicht mehr zur Verfügung stehen, da der Wirkstoff in Deutschland zum 15. Mai 2024 außer Vertrieb gemeldet wurde und die letzte produzierte Charge ein Verfallsdatum zum April 2025 hat [12].

Im Hinblick auf Bestrahlung als ZVT liegt keine Nutzenbewertung durch den G-BA vor. Eine lokale Bestrahlung wird zudem nur konsolidierend nach erfolgter Chemotherapie in der Erstlinie bei Positronenemissionstomografie (PET)-positiven Resttumoren von der aktuellen

Leitlinie empfohlen [7]. Die lokale Bestrahlung erfolgt daher patientenindividuell unterstützend zu einer Arzneimitteltherapie oder im Rahmen von palliativen Maßnahmen und wird daher nicht als eigenständige gleichwertige Vergleichstherapie angesehen und herangezogen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation entnommen. Angaben zu Therapieempfehlungen sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: August 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2021-B-235-z (2020-B-127) – Epcoritamab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2022-B-233 – Epcoritamab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms. 2022.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2020-B-127 – Epcoritamab zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Änderungen der Verfahrensordnung: Änderungen des 5. Kapitels aufgrund aktualisierter gesetzlicher Vorgaben (GKV-FinStG; ALBVVG). 4. April 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10375/2024-04-04_VerfO_Aenderung-5-Kapitel-GKV-FinStG-ALBVVG_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.10.2024]
6. 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). 20. Juni 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6668/2024-06-20-AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-1012.pdf. [Zugriff am: 22.10.2024]
7. Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, et al. Onkopedia Leitlinie der DGHO, OeGHO, SGHSSH und SSMO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom – Leitlinie, Stand: Januar 2024.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V. Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (D-867). Stenografisches Wortprotokoll. 20. Februar 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-869/2023-02-20_Wortprotokoll_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867.pdf. [Zugriff am: 25.10.2024]
9. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines: Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Version 3. 2024. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>. [Zugriff am: 22.10.2024]
10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0 – Oktober 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL. 2022.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. Loncastuximab tesirin (D-936). Stenografisches Wortprotokoll. 25. September 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-955/2023-09-25_Wortprotokoll_Loncastuximab-Tesirin_D-936.pdf. [Zugriff am: 25.10.2024]
12. Les Laboratoires Servier. Pixuvri® (Pixantron) – Information über die Beendigung der Vermarktung. 2024. Verfügbar unter: <https://servier.de/pressemitteilungen/pixuvri-pixantron-information-ueber-die-beendigung-der-vermarktung/>. [Zugriff am: 03.09.2024]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Das DLBCL ist eine Erkrankung des lymphatischen Systems, die von reifen B-Zellen ausgeht und somit zu den reifzelligen lymphatischen Neoplasien zählt. Das DLBCL ist durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet und führt unbehandelt rasch zum Tod [1, 2]. Obwohl bei vielen Patienten die Erkrankung innerhalb der ersten fünf Jahre kuriert werden kann, verbleibt das DLBCL für die übrigen Patienten eine fortschreitende Erkrankung, die häufig lebensbedrohend verläuft bzw. mit einer dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht [3].

Klassifikation

Die Einteilung der aggressiven B-Zell-Lymphome in verschiedene Subtypen erfolgt nach der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) über klinische Parameter, histologische Eigenschaften, den Immunphänotyp, die charakteristische Assoziation zu infektiösen Agenzien oder genetische Aberrationen [4]. Das DLBCL ist die weltweit häufigste Form der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und das DLBCL, das als DLBCL nicht weiter spezifiziert (Not Otherwise Specified, NOS) bezeichnet wird, ist der häufigste Subtyp. Dieser ist im Hinblick auf die klinische Präsentation, die Genexpression, das Ansprechen auf die Therapie und die Prognose sehr heterogen. Ein wichtiger Fortschritt zur weiteren Kategorisierung war die Unterteilung in zwei verschiedene molekulare Subtypen auf Grundlage ihrer Ursprungszelle. Ein Subtyp entsteht aus dem Keimzentrum der B-Zellen (GCB-like) und einer aus den aktivierten B-Zellen (Activated B-Cell [ABC]-like). Bei 10–15 % der Fälle gelingt diese eindeutige Zuordnung nicht [2, 5]. Die angeführte Differenzierung hat derzeit eine prognostische, jedoch keine therapeutische Bedeutung [6]. Auch die Bedeutung einer weitergehenden molekularen Risikostratifizierung [7] oder genetischen Klassifikation großzelliger B-Zell-Lymphome über die Routinediagnostik hinaus [8] ist derzeit unklar und bisher ohne therapeutische Konsequenzen [1, 6].

Ätiologie und Pathogenese

Die Mehrzahl der DLBCL-Fälle tritt ohne erkennbare Ursache auf. Dabei können primäre DLBCL, die de novo entstehen, von den selteneren sekundären, die durch Progression oder Transformation eines klinisch weniger aggressiven Lymphoms wie beispielsweise der

chronischen lymphatischen Leukämie (Richter Transformation) oder eines follikulären Lymphoms (transformiertes DLBCL) entstehen, unterschieden werden [9].

Bei den meisten Patienten sind prädisponierende Erkrankungen bzw. Risikofaktoren nicht bekannt [6]. Als potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung des DLBCL wurden Immundefekte, Exposition mit alkylierenden Substanzen und ionisierender Strahlung sowie verschiedenen chemischen Stoffen, wie Pestiziden und Düngemitteln, berichtet [6, 9].

Symptomatik

Bei Patienten mit DLBCL kommt es typischerweise zu rasch progredienten Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodalen Manifestationen, die die variable Symptomatik der Patienten bestimmen [1, 2, 5]. Prinzipiell kann jeder Lymphknoten und jede körperliche Struktur betroffen sein [5]. Neben den konstitutionellen Symptomen umfasst das DLBCL daher auch lokale Symptome einer Lymphadenopathie, Endorganschäden durch die Beteiligung der Krankheit und Knochenmarkversagen, das zu Infektionen, Anämie und Thrombozytopenie führen kann. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten zeigen sich B-Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß). Bis zu 40 % der Patienten weisen eine extranodale Erkrankung auf, wobei der Gastrointestinaltrakt die häufigste extranodale Stelle ist [5]. Wenn die Lymphome nahe der Körperoberfläche liegen, bemerken die Patienten die Veränderungen oft selbst [6]. Der häufig fortschreitende Verlauf der Erkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität und das Berufsleben der Patienten [10, 11].

Diagnostik

Die Lymphknotenschwellungen, Obstruktionssyndrome, Organfunktionsstörungen und Allgemeinsymptome von Patienten mit DLBCL können viele Ursachen haben und sind nicht für das DLBCL spezifisch [6]. Zur Sicherung der Diagnose und Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen ist eine Biopsie erforderlich, an der histologische, immunhistochemische, zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen erfolgen. Wenn die Morphologie bei der histologischen Beurteilung einem DLBCL entspricht, werden weitere Analysen durchgeführt, um eine Einteilung nach der WHO-Klassifikation zu ermöglichen. Bei einem Rezidiv sollte eine erneute Biopsie durchgeführt werden [1, 6].

Neben einem Blutbild zur Abschätzung der Organfunktionen (u. a. Leber, Niere) werden zur Beurteilung der Ausbreitung des DLBCL und des individuellen Risikos der Patienten bildgebende Verfahren eingesetzt. Eine Computertomografie (CT) oder auch Magnetresonanztomografie geben Aufschluss über die Ausbreitung und Größe des Lymphoms, während eine PET/CT zusätzlich Informationen über die Stoffwechselaktivität des Tumors aufzeigt. Die PET/CT dient auch zur Evaluierung des Behandlungsergebnisses anhand der Lugano-Kriterien und ist international anerkannter Standard [1, 6, 12].

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung für das DLBCL erfolgt nach der Ann Arbor-Klassifikation [13], die auf der Anzahl und Verteilung der Lymphom-Manifestationen im Körper sowie der An- oder Abwesenheit von Allgemeinsymptomen basiert. Die vier Stadien der Ann Arbor-Klassifikation

können in limitierte (I/II) und fortgeschrittene Stadien (III/IV) eingruppiert werden (Tabelle 3-1) [6, 12].

Tabelle 3-1: Lugano-Modifikation der Ann Arbor-Klassifikation

Stadium	Nodaler Befall	Extranodaler (E) Befall
Limitiert		
I	Ein einzelner Lymphknoten oder eine Gruppe benachbarter Lymphknoten	Eine einzelne extranodale Läsion ohne Lymphknotenbeteiligung
II	Zwei oder mehr befallene Lymphknotengruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells	Stadium I oder II bezüglich nodalen Befalls mit unmittelbar angrenzender extranodaler Beteiligung
II Bulky Disease	Längster Durchmesser > 6 – 10 cm ^a	Nicht anwendbar
Fortgeschritten		
III	Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells; Lymphknoten oberhalb des Zwerchfells mit Beteiligung der Milz	Nicht anwendbar
IV	Zusätzliche, nicht unmittelbar an einen nodalen Befall angrenzende extralymphatische Beteiligung	Nicht anwendbar
a: In Deutschland übliche Definition von Bulky Disease: $\geq 7,5$ cm Längsdurchmesser		
E: Extranodal		
Quelle: [6]		

Extranodale Manifestationen sind auf die Stadien I und II beschränkt (wird durch das Hinzufügen des Buchstabens E kenntlich gemacht) und Bulky Disease auf das Stadium II. Unter einer Bulky Disease wird eine einzelne zusammenhängende Lymphom-Manifestation verstanden, die üblicherweise in ihrer größten Längsausdehnung gemessen wird. Des Weiteren wird in der Ann Arbor-Klassifikation auf die Angabe von B-Symptomen verzichtet. Die deutsche Leitlinie erachtet die Angabe von B-Symptomen aber auch beim DLBCL weiterhin als sinnvoll. Bei nicht kurativem Therapiekonzept kann das Vorliegen von B-Symptomen eine Behandlungsindikation darstellen und bei kurativer Behandlung kann deren Wiederauftreten das erste Anzeichen eines Krankheitsrückfalls sein. Entsprechend kann das Vorliegen von B-Symptomen therapeutische und diagnostische Konsequenzen haben [6].

Prognostische Faktoren und Prognose

Die individuelle Prognose von Patienten mit einem aggressiven NHL kann vor Beginn einer Therapie mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden, der sich aus den folgenden fünf Faktoren zusammensetzt:

- Alter (≤ 60 Jahre versus > 60 Jahre)
- Stadium nach Ann Arbor-Klassifikation (I, II versus III, IV)
- Extranodale Manifestationen (0 – 1 versus ≥ 2)

- Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) (\leq obere Normgrenze versus $>$ obere Normgrenze)
- Allgemeinzustand: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (0 – 1 versus \geq 2)

Darauf basierend werden vier Risikogruppen bestimmt: niedriges Risiko (0 – 1 Punkt), niedrig-intermediäres Risiko (2 Punkte), hoch-intermediäres Risiko (3 Punkte) und hohes Risiko (4 – 5 Punkte) [14]. Der prognostische Wert des IPI wurde nicht nur im Hinblick auf das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), sondern auch auf das ereignisfreie Überleben und das progressionsfreie Überleben bestätigt [15].

Eine Variante des IPI, der altersadjustierte (aa)IPI, beinhaltet nur die Faktoren Ann Arbor-Stadium, LDH und Allgemeinzustand. Dieser reduzierte Prognose-Score definiert die vier Risikogruppen durch 0, 1, 2 oder 3 ungünstige Faktorausprägungen und eine vom Alter unabhängige Überlebensprognose [1]. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, je nach Alter des Patienten, den IPI oder aaIPI zur Auswahl der Erstlinientherapie heranzuziehen [6].

Neben den im IPI und/oder aaIPI berücksichtigten Komponenten gibt es weitere prognostische Faktoren. Das Vorhandensein einer Bulky Disease (\geq 7,5 cm) gilt laut deutscher S3-Leitlinie als Risikofaktor und soll ebenfalls bei der Auswahl der Erstlinientherapie berücksichtigt werden [6].

Auch ein großzelliger Knochenmarksbefall und bestimmte genetische Veränderungen, wie Translokationen, oder Überexpressionen von Myelocytomatose-Oncogene (*MYC*), B-Zell-Lymphom (*BCL2*) und/oder *BCL6* werden in der Literatur als prognostisch ungünstig diskutiert [16]. Liegt eine gleichzeitige Translokation des *MYC*- und *BCL2*- und/oder *BCL6*-Onkogens vor, spricht man von sogenannten Double-Hit- bzw. Triple-Hit-Lymphomen. Im Gegensatz zum IPI, der bei der Auswahl der Erstlinientherapie eine Rolle spielt, haben diese weiteren Risikofaktoren aber aktuell keine therapeutische Konsequenz [1]. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt außerhalb von klinischen Studien DLBCL/hochgradige B-Zell-Lymphome mit *MYC*-Translokation und *BCL2*- und/oder *BCL6*-Translokation analog zum DLBCL, NOS zu behandeln [6].

Charakterisierung der Zielpopulation

Epcoritamab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. Bei diesen Patienten konnte in mindestens zwei vorherigen Behandlungslinien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden. Diese Patienten sehen sich daher weiterhin mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit ungünstiger Prognose sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert. In historischen Kohorten zeigten diese Patienten nach Chemoimmuntherapien ein medianes OS von lediglich 6 Monaten [17]. Durch die Einführung der CAR-T-Zelltherapien hat sich der Anteil der Patienten, bei denen eine Krankheitskontrolle erreicht werden kann, relevant verbessert. Dennoch bleibt bei Patienten, bei denen mit CAR-T-Zelltherapien keine nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht wird, ein weiterhin hoher medizinischer Bedarf bestehen. Registeranalysen zeigen ein medianes OS von nur 6 – 8,5 Monaten nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie [18, 19]. Für Patienten im

vorliegenden Anwendungsgebiet besteht somit weiterhin ein hoher Bedarf an neuen hochwirksamen Wirkstoffen wie Epcoritamab [3].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapie der Erkrankung

Erstlinie

Das DLBCL und die ihm verwandten Entitäten sind prinzipiell heilbare Erkrankungen, die unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufen. Die Indikation zur Therapie ergibt sich aus der Diagnose. Die genaue Behandlungsstrategie orientiert sich dabei insbesondere am Alter und der jeweiligen Risikokonstellation der Patienten. Für alle Patienten mit Erstdiagnose eines DLBCL und ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit wird eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Polychemotherapie in kurativer Intention eingeleitet [1, 6, 20]. Als Erstlinientherapie kommt traditionell eine Chemoimmuntherapie aus Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (R-CHOP) zum Einsatz. Die Heilungsrate mit der Standard-Erstlinientherapie liegt beim DLBCL bei etwa 60 – 70 % [1, 5]. Je nach Alter und Risikogruppe (aaIPI und IPI, Vorliegen einer Bulky Disease) werden verschiedene R-CHOP-Behandlungsprotokolle und R-CHOP ähnliche Kombinationen (wie Polatumumab Vedotin + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison [Pola-R-CHP]) empfohlen. Bei Patienten mit einem PET-positiven Restbefall nach der Chemoimmuntherapie soll eine konsolidierende Bestrahlung erfolgen [1].

Ein Therapieversagen auf die Erstlinie liegt bei 30 – 40 % der Patienten vor [2, 6, 21, 22]. Auch nach Einsatz der neuen Therapieoption Pola-R-CHP zeigen etwa 30 % der Patienten einen Progress [23]. Patienten, die auf die Erstlinientherapie nicht ansprechen oder die innerhalb eines Jahres nach Erstbehandlung ein Rezidiv erleiden, haben trotz der Verfügbarkeit mehrerer Rituximab-basierter Therapien eine sehr schlechte Prognose [17, 24]. Insgesamt nehmen für diese Patienten die Ansprechraten, die Wahrscheinlichkeit einer Heilung sowie das OS mit zunehmender Anzahl an Therapielinien stetig ab [25].

Rezidivtherapie Zweitlinie

Hinsichtlich der weiteren Therapiestrategie besteht nach dem Wiederauftreten der Erkrankung die Option einer primär kurativen oder primär palliativen Intention. Gemäß der aktuellen Leitlinie der DGHO wird dabei zunächst unterschieden, ob Patienten eine CAR-T-Zelltherapie

erhalten können, also CAR-T-fähig sind. Ist dies der Fall, spielt weiterhin eine Rolle, ob ein frühes Rezidiv oder ein Spätrezidiv (ab 12 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie) vorliegt. Bei CAR-T-fähigen Patienten mit Spätrezidiv wird anschließend unterschieden, ob die Patienten hochdosisfähig (bzw. transplantationsgeeignet) und somit für eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autoSZT geeignet sind oder nicht [1]. Das Therapieziel bei der Behandlung eines Rezidivs schließt entsprechend das Erzielen von langfristigen Remissionen bis hin zur potenziellen Heilung ein [1, 6].

Mit zellbasierten Therapieansätzen, wie der SZT und der seit kurzem verfügbaren CAR-T-Zelltherapie, ist in der Rezidivtherapie eine Heilung möglich, vorausgesetzt der Patient ist für diese Therapien geeignet. Bei primärer Refraktärität oder Rezidiv bzw. Progress innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie sollen CAR-T-Zellen präferiert werden, bei späterem Rezidiv/Progress (> 12 Monate) eine platinbasierte Induktionstherapie mit autoSZT [1]. Allerdings zeigen nur etwa 25 % der Patienten mit Rezidiv nach Erstlinientherapie ein Spätrezidiv und davon ist lediglich etwa die Hälfte überhaupt geeignet für eine Hochdosistherapie, welche die Voraussetzung für eine autoSZT ist [26]. Die nicht hochdosisfähigen und nicht CAR-T-Zelltherapie geeigneten Patienten mit Spätrezidiv erhalten eine der im Folgenden aufgeführten nicht zellbasierten Therapien.

Von den verfügbaren CAR-T-Zelltherapien werden in der Zweitlinie Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel empfohlen [1]. Beide CAR-T-Zelltherapien sollen stets auch nicht hochdosisfähigen Patienten angeboten werden [1]. In der Zulassungsstudie zu Axicabtagen-Ciloleucel zeigte sich ein signifikant längeres ereignisfreies Überleben sowie Gesamtüberleben im Vergleich zur Vergleichstherapie (Hochdosistherapie gefolgt von autoSZT). 17 % der Patienten zeigten kein Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie, während dieser Wert bei der Vergleichstherapie 50 % betrug [27, 28]. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,2 Monaten wurde das mediane Gesamtüberleben mit Axicabtagen-Ciloleucel noch nicht erreicht und betrug 31,1 Monate mit der Vergleichstherapie. Die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 4 Jahren betrug 54,6 % im Vergleich zu 46,0 % [28]. In der Zulassungsstudie zu Lisocabtagen maraleucel zeigte sich ebenfalls ein signifikant längeres ereignisfreies Überleben im Vergleich zur Vergleichstherapie (Hochdosistherapie gefolgt von autoSZT). Kein Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie zeigte sich hier bei 13 % der Patienten und auf die Standardtherapie bei 51 % [29]. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,5 Monaten wurde das mediane Gesamtüberleben mit Lisocabtagen maraleucel noch nicht erreicht und betrug 29,9 Monate mit der Vergleichstherapie. Die Raten für das Gesamtüberleben lagen nach 18 Monaten mit Lisocabtagen maraleucel bei 73,1 % im Vergleich zu 60,6 % bei der Vergleichstherapie [29]. In einem retrospektiven Vergleich von Patienten mit r/r DLBCL, die entweder Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel erhielten, zeigten sich nach einem medianen Follow-up von 18,2 Monaten vergleichbare Ein-Jahres-Ergebnisse mit einem Gesamtüberleben von 60 % bzw. 70 % [30]. Sowohl für Axicabtagen-Ciloleucel als auch Lisocabtagen maraleucel bestätigen die Daten aus der Versorgung die Ergebnisse aus den Zulassungsstudien.

Für Patienten mit Frührezidiv, die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, oder Patienten mit Spätrezidiv, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten nicht für eine SZT geeignet sind oder eine solche nicht wünschen, besteht kein etablierter Therapiestandard. Zur Induktion einer Remission soll patientenindividuell eine der folgenden Therapien angeboten werden [1]:

- Intensives (z. B. Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin [R-DHAP] oder Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid [R-ICE]) oder weniger intensives Chemoimmuntherapieprotokoll (z. B. Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin [R-GemOx]) oder
- Pola-BR oder
- Tafa-Len.

Das Protokoll R-GemOx ist die historisch etablierte Standard-Chemoimmuntherapie für Patienten, die sich nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie eignen. In den letzten Jahren wurden weitere Therapieoptionen entwickelt, sodass mittlerweile in diesem Patientenkollektiv auch Pola-BR oder Tafa-Len zum Einsatz kommen [1].

Patienten mit einem Versagen auf die Erstlinie haben eine schlechte Prognose und sprechen meist schlecht auf die Zweitlinientherapie an. In der internationalen, retrospektiven Multikohortenstudie SCHOLAR-1 beispielsweise lag in den vier analysierten Datenquellen der Anteil der Patienten, die refraktär auf die Zweit- oder Folgelinienbehandlung waren, bei 46,5 % [17]. Im Hinblick auf Pola(-BR) zeigen Daten aus der Versorgung, dass 57,1 – 67,3 % der Patienten nicht auf die jeweilige Therapie ansprechen [31, 32], bei Tafa-Len waren es 73 % [33]. Auch im Hinblick auf die CAR-T-Zelltherapien zeigen die jeweiligen Zulassungsstudien, dass in mehr als 50 % der Patienten, die in zweiter Linie eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, die Krankheit nicht nachhaltig kontrolliert werden konnte [34, 35].

Rezidivtherapie Drittlinie und spätere Linien

Für Patienten in der Drittlinie und späteren Linien existierte bislang kein etablierter Therapiestandard. Analog zu Therapien in der Zweitlinie lassen sich auch hier die Therapien in zellbasierte und nicht zellbasierte Optionen einteilen.

Als zellbasierte Therapien steht eine alloSZT sowie eine der drei zugelassenen CAR-T-Zelltherapien (Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel oder Tisagenlecleucel) zur Verfügung, falls diese nicht bereits in der Zweitlinie eingesetzt wurde. Eine CAR-T-Zelltherapie sollte dabei auch komorbiden oder älteren Patienten angeboten werden. Eine obere Altersgrenze oder absolute Kontraindikationen werden für die Anwendung der CAR-T-Zelltherapien nicht genannt, ihr Einsatz soll produkt- und kontextspezifisch geprüft werden [1]. Die Ansprechraten in der Versorgung zu den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel zeigen, dass es vergleichbar mit den Zulassungsstudien bei 66 – 80 % der Patienten zu einem Ansprechen auf die Therapie kam [36, 37]. Bei Patienten mit zwei oder drei Vortherapien lag der Anteil bei ca. 75 % [37, 38], bei vier Vortherapien bei 64 % [37]. Unter einer konventionellen Chemoimmuntherapie erreichen die Ansprechraten hingegen lediglich

22 – 32 % [37, 39]. Das mediane Gesamtüberleben unter CAR-T-Zelltherapien betrug in den Zulassungsstudien 8,2 – 15,4 Monate [35, 40, 41]. Daten aus der Versorgung bestätigen auch diese Ergebnisse [42-45]. Die Behandlung mit CAR-T-Zellen hat mit hohen Ansprechraten und einer dauerhaften Remission die Ergebnisse ab der Drittlinientherapie erheblich verbessert und gehört inzwischen zu den Standardtherapien in der Drittlinie.

Nicht alle Patienten profitieren allerdings von einer CAR-T-Zelltherapie und bei ca. 60 % der Patienten, die eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, kommt es zu einem Rezidiv [46-48]. Für diese Patienten haben sich die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab als Standard etabliert [1]. Epcoritamab erzielt ab dem zweiten Rezidiv Ansprechraten von 61,9 % (Modul 4 A) und kann subkutan verabreicht werden. Glofitamab weist Ansprechraten von 52 % auf und wird intravenös verabreicht [49].

Eine weitere potenziell kurative Option für hochdosisfähige Patienten ab der Drittlinie, die bereits eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, stellt eine platinbasierte Induktionstherapie dar, auf die eine alloSZT folgen kann [1]. Es ist allerdings zu bedenken, dass das Erreichen einer Remission unmittelbare Voraussetzung für eine SZT ist, und Patienten ab der Drittlinie häufig nicht mehr hochdosisfähig sind, wodurch diese Therapieoption selten zum Einsatz kommt, wie eine belgische Registeranalyse sowie eine deutsche Kassendatenanalyse bestätigen [24, 50]. Höheres Alter, Komorbiditäten und der Allgemeinzustand können die Durchführbarkeit der alloSZT bei Patienten mit Lymphomen beeinträchtigen [6, 51]. Im Hinblick auf die alloSZT ist zwar die transplantationsassoziierte Mortalität in den letzten Jahren deutlich gesunken, liegt aber in den ersten beiden Jahren nach der Transplantation immer noch bei bis zu 30 % [51]. Begründet ist dies hauptsächlich durch die akute und chronische Graft-Versus-Host-Krankheit (Graft-Versus-Host Disease, GVDH). Des Weiteren tragen Komplikationen wie neutropenische und opportunistische Infektionen, transplantationsbedingte Mikroangiopathien und venös-okklusive Erkrankungen zur Mortalität und Morbidität nach einer alloSZT bei [51]. In der aktuellen DGHO-Leitlinie wird diese Option nur noch in Einzelfällen empfohlen, wenn nach erfolgter CAR-T-Zelltherapie auch durch Anwendung von beispielsweise einem bispezifischen Antikörper keine komplette metabolische Vollremission erzielt werden konnte [1].

Bei primär palliativer Therapieintention soll Patienten ab der Drittlinie eine Therapie mit

- Epcoritamab oder
- Glofitamab oder
- Pola-BR oder
- Tafa-Len oder
- Loncastuximab Tesirin oder
- einer konventionellen Chemoimmuntherapie oder
- einer experimentellen Therapie oder

- BSC

angeboten werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller Optionen ist individuell abzuwägen [1].

Der Einsatz der oben genannten Therapieoptionen in der Drittlinie und späteren Linien richtet sich dabei vorrangig nach den Vortherapien und der Dauer der letzten Remission. Wie bei anderen verfügbaren zytotoxischen Medikamenten beeinflussen neben dem Nebenwirkungsspektrum patientenspezifische Faktoren wie das Alter und Komorbiditäten die Wahl der Therapie.

Therapeutischer Bedarf

Das DLBCL zeichnet sich durch einen aggressiven Verlauf aus und führt unbehandelt rasch zum Tod [1, 2]. Ein Therapieversagen auf die Erstlinie liegt bei 30 – 40 % der Patienten vor [2, 6, 21, 22]. Insgesamt nehmen für diese Patienten die Ansprechraten, die Wahrscheinlichkeit einer Heilung sowie das OS mit zunehmender Anzahl an Therapielinien stetig ab [25]. In historischen Kohorten zeigten diese Patienten nach Chemoimmuntherapien ein medianes OS von lediglich 6 Monaten [17]. Durch die Einführung der CAR-T-Zelltherapien hat sich der Anteil der Patienten, bei denen eine Krankheitskontrolle erreicht werden kann, relevant verbessert. Dennoch bleibt bei Patienten, bei denen mit CAR-T-Zelltherapien keine nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht wird, ein weiterhin hoher medizinischer Bedarf bestehen. Registeranalysen zeigen ein medianes OS von nur 6 – 8,5 Monaten nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie [18, 19]. Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie haben daher eine infauste Prognose. Entsprechend besteht ungeachtet der in den letzten Jahren neu zur Verfügung stehenden Therapien in dieser Population weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf [3]. Daher wurde der Orphan-Drug-Status von Epcoritamab durch die Europäische Arzneimittel-Agentur am 21. Juli 2023 für das DLBCL bestätigt. Durch die Erweiterung der Zulassung von Epcoritamab für die Indikation folliculäres Lymphom wurde der Orphan-Drug-Status von Epcoritamab in der Folge aufgehoben [52].

Für die Drittlinie und späteren Linien existierte bislang kein Therapiestandard, die Auswahl der oben beschriebenen Therapieoptionen erfolgt entsprechend als individualisierte Einzelfallentscheidung unter Beachtung des spezifischen Nutzen-Risiko-Verhältnisses der verschiedenen Therapieverfahren [1].

Potenziell kurative Therapieansätze kommen in der Drittlinie nur noch für wenige Patienten infrage. Da die autoSZT für geeignete Patienten (hochdosisfähige Patienten mit Spätrezidiv) in der Zweitlinie die Standardtherapie ist und die alloSZT aufgrund des relativ hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos nur noch für Einzelfälle bzw. aufgrund der methodenimmanenten Toxizität nur für ausgewählte Patienten < 65 – 70 Jahre nach einer CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie infrage kommt [1, 53], stellen sowohl die autoSZT als auch die alloSZT für Patienten ab der Drittlinie in der Regel keine standardmäßigen Therapieoptionen mehr da und werden entsprechend selten angewendet [24, 50].

Auch die Anwendung von CAR-T-Zelltherapien kommt aufgrund von Komorbiditäten, Kontraindikationen oder schnellem Krankheitsprogress nicht für alle Patienten in Drittlinie

infrage [53]. Generell soll der Einsatz einer CAR-T-Zelltherapie auch älteren und komorbiden Patienten angeboten werden und deren CAR-T-Fähigkeit produkt- und kontextspezifisch geprüft werden [1]. Des Weiteren stellen CAR-T-Zelltherapien aufgrund ihrer hoch komplexen Herstellungsweise sowie ihrer anspruchsvollen Anwendungs- und Nebenwirkungsprofile hohe Ansprüche an die Logistik und Versorgungsstrukturen, was zu zusätzlichen Limitationen führen kann. So dürfen CAR-T-Zelltherapien nur an bestimmten spezialisierten Zentren durchgeführt werden, welche einen entsprechenden Qualitätsstandard sowie Kapazitäten besitzen, um den Genehmigungsprozess, die Durchführung der Therapie und die Patientenbetreuung (beispielsweise Vorhandensein einer Intensivstation) sicherstellen zu können. Ungeachtet der hohen Ansprechraten unter einer CAR-T-Zelltherapie kann es unter der Therapie zu schweren unerwünschten Ereignissen kommen, darunter dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) und neurologischen Ereignissen [27, 54].

Weiterhin ist davon auszugehen, dass mit Zulassung der CAR-T-Zelltherapien in der Zweitlinie in Zukunft CAR-T-Zellen zunehmend schon im ersten Rezidiv eingesetzt werden, wodurch der Einsatz der CAR-T-Zelltherapien in der Drittlinie potenziell abnimmt, der medizinische Bedarf für Therapieoptionen, die auch nach Scheitern einer CAR-T-Zelltherapie gute Wirksamkeit zeigen, hingegen steigen wird.

Die erneute Anwendung der Chemoimmuntherapien oder anderer palliativer Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet bleibt insbesondere bei Chemotherapie-refraktären Patienten auch bei Substanzklassenwechsel in der Regel erfolglos. Die Rate des kompletten Ansprechens in dieser Situation liegt deutlich unter 10 % [6]. Daten aus der Versorgung zu Pola-BR und Tafa-Len geben ein komplettes Ansprechen von 10 – 17 % an [31, 33, 38]. Im Falle von Loncastuximab Tesirin lag das komplette Ansprechen in der einarmigen Phase-II-Studie LOTIS-2 bei etwa 24 % (35/145 Teilnehmer) [55].

Zusammengefasst stehen einige Therapieoptionen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL ab der Drittlinie zur Verfügung, aber deren Einsatz, insbesondere der der zellbasierten Therapieoptionen, ist durch verschiedene Faktoren limitiert.

Trotz der Neuzulassungen in den letzten Jahren besteht für Patienten mit r/r DLBCL insbesondere ab der dritten Therapielinie nach wie vor ein sehr hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen [56]. Das Therapieziel für diese Patienten besteht in einer Verlängerung des Überlebens mit Erhalt der Lebensqualität.

Bispezifische Antikörper stellen besonders für stark vorbehandelte Patienten eine neue Therapiemöglichkeit mit guter Wirksamkeit dar, auch nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie [1, 47]. Für DLBCL-Patienten sind in Deutschland die beiden bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab zugelassen und verfügbar. Epcoritamab erzielt Ansprechraten von 61,9 % (Modul 4 A), während Glofitamab Ansprechraten von 52 % erreicht [49].

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Epcoritamab als Chemotherapie-freie, subkutan verabreichte Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie [57].

In der Zulassungsstudie GCT3013-01 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen durch zwei oder mehr vorherige Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte. Dies sind Patienten, die einen besonders hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an innovativen Therapieoptionen haben. Bei 82,0 % der Patienten hat die Erkrankung nicht auf die letzte systemische antineoplastische Therapie angesprochen bzw. nur zu kurzen Remissionszeiten geführt (refraktär) und bei mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Patienten (58,3 %) hat die Erkrankung bereits auf die erste Therapie nicht angesprochen bzw. nur zu kurzen Remissionszeiten geführt (primär refraktär). Zudem hatten 38,1 % der Patienten eine vorherige CAR-T-Zelltherapie, von denen die Mehrheit der Patienten refraktär gegenüber der CAR-T-Zelltherapie war (Modul 4 A).

In dieser schwer zu behandelnden, mehrfach vorbehandelten und progredienten Patientenpopulation wurden in Nutzenbewertungen zum vorliegenden Anwendungsgebiet unter Glofitamab, Pola-BR, Loncastuximab Tesirin oder Tafa-Len OS von im Median 9,5 – 15,5 Monaten und unter CAR-T-Zelltherapien von 8,2 – 15,4 Monaten [35, 40, 41, 58-62] berichtet.

Unter der Epcoritamab-Monotherapie wurde in der Zulassungsstudie GCT3013-01 für mehrfach vorbehandelte und progrediente Patienten ein medianes OS von 19,4 Monaten gezeigt (Modul 4 A). Die lange mediane Überlebensdauer unter Epcoritamab – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemotherapien – ist für Patienten mit einem r/r DLBCL von extrem großer Bedeutung.

Bezüglich des therapeutischen Ansprechens der Patienten wurde in der vorliegenden Studie unter Epcoritamab eine hohe Ansprechrate von 61,9 % erreicht. Das Ansprechen hielt im Median 17,3 Monate an. Mehr als 40 % der Patienten zeigten ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR), welches im Median 25,1 Monate anhielt und bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (im Mittel 4 Monate) erreicht wurde (Modul 4 A).

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale und Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma zeigte sich unter Epcoritamab eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Modul 4 A).

Neben der guten Wirksamkeit zeigte sich unter Epcoritamab in dem betrachteten Patientenkollektiv, welches mehrfach vorbehandelte, komorbide sowie ältere Patienten umfasst, eine gute Verträglichkeit. In der betrachteten Studie kam es nur zu einer geringen Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Insbesondere bei dem unerwünschten Ereignis von speziellem Interesse (UESI) CRS zeigten sich mit 3,6 % der Patienten insgesamt nur wenige Ereignisse mit Common Terminology Criteria for Adverse

Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 , wobei fast alle Ereignisse innerhalb von wenigen Tagen abgeklungen waren. Der Zeitpunkt, wann das CRS auftrat, war in den allermeisten Fällen vorhersehbar nach der ersten vollen Dosisgabe von Epcoritamab. Therapieabbrüche aufgrund von CRS traten lediglich bei einem Patienten (0,7 % aller Patienten) auf (Modul 4 A). Zusätzlich handelt es sich bei den immunvermittelten UESI (CRS und immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom [Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS]) um bekannte Klasseneffekte T-Zell-vermittelter Therapien, für die bereits etablierte Methoden zur Prävention und Kontrolle vorliegen [63].

Das gute Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab zusammen mit einer besonders zeitsparenden, subkutanen Verabreichung führt insgesamt zu einer geringen Therapielast, bei guter Wirksamkeit sowie Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Mit Epcoritamab steht somit für Patienten, bei denen durch etablierte Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, eine hochwirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die Chemotherapie-frei ist und mit wenig Zeitaufwand subkutan verabreicht werden kann.

Unter Epcoritamab werden hohe und anhaltende Ansprechraten und bei 40,3 % der Patienten ein CR erreicht. Dieses hohe Ansprechen überträgt sich in ein langes medianes OS (19,4 Monate) und eine Verbesserung des Gesundheitsstatus sowie der Lebensqualität unter Therapie. Das Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab ist konsistent mit den bekannten Profilen dieser Wirkstoffklasse. Insgesamt zeigt sich unter Epcoritamab im Hinblick auf das betrachtete Patientenkollektiv sowie die Schwere der Erkrankung eine gute Verträglichkeit.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz und Inzidenz des DLBCL

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Epcoritamab ist die Behandlung erwachsener Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. Das DLBCL ist eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 4 Fällen pro 10.000 Einwohner in der Europäischen Union (EU) [64]. Das

DLBCL tritt überwiegend bei älteren Patienten mit einem medianen Alter von 65 Jahren auf. Die Altersverteilung ist jedoch breit und es können Patienten jeder Altersstufe betroffen sein. Männer sind dabei etwas häufiger betroffen als Frauen [6].

Prävalenz und Inzidenz

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts herangezogen, die bereits in Nutzenbewertungen zum r/r DLBCL veröffentlicht wurden [65, 66]. Den Angaben des ZfKD zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz des DLBCL (Anzahl der zum Stichtag lebenden Patienten, deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurücklag) im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2018 bei 18.817 (8.544 Frauen und 10.273 Männer) (Datenstand 21. Dezember 2021).

Tabelle 3-2: 5-Jahres-Prävalenz des DLBCL in Deutschland, getrennt nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner) für die Jahre 2016 – 2018

Alter von...bis in Jahren	Kennzahlen	2016		2017		2018	
		w	m	w	m	w	m
0 – 44	5-Jahres-Prävalenz Fallzahlen	404	710	414	707	399	707
45 – 54		581	926	587	956	563	919
55 – 64		1.124	1.510	1.140	1.531	1.125	1.605
65 – 74		1.887	2.330	1.874	2.373	1.838	2.351
75+		4.287	4.174	4.462	4.556	4.620	4.690
0 – 75+		8.284	9.650	8.477	10.123	8.544	10.273
0 – 44	5-Jahres-Prävalenz Raten (je 100.000 Einwohner)	2,1	3,4	2,1	3,4	2,0	3,4
45 – 54		8,8	13,7	9,1	14,5	9,0	14,4
55 – 64		19,5	26,9	19,4	26,6	18,7	27,2
65 – 74		43,4	59,6	43,0	60,6	41,7	59,5
75+		78,0	114,3	80,0	121,2	82,3	122,8
0 – 75+		19,8	23,8	20,2	24,8	20,3	25,1

DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; m: Männlich; w: Weiblich; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quelle: ZfKD [65, 66] (Datenstand 21. Dezember 2021)

Die geschlechtsspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz des DLBCL in Deutschland wurden der gleichen Quelle entnommen: Im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2018 waren 6.279 Personen (2.809 Frauen und 3.470 Männer) neu an einem DLBCL erkrankt (Datenstand 21. Dezember 2021).

Tabelle 3-3: Inzidenz des DLBCL in Deutschland, nach Altersgruppe und Geschlecht, Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner) für die Jahre 2016 – 2018

Alter von...bis in Jahren	Kennzahlen	2016		2017		2018	
		w	m	w	m	w	m
0 – 44	Inzidenz Fallzahlen	157	302	164	255	145	258
45 – 54		223	333	225	353	194	326
55 – 64		420	541	401	533	389	615
65 – 74		686	811	683	848	636	862
75+		1.418	1.420	1.403	1.470	1.446	1.410
0 – 75+		2.903	3.407	2.875	3.458	2.809	3.470
0 – 44	Inzidenz Raten (je 100.000 Einwohner)	0,8	1,5	0,8	1,2	0,7	1,2
45 – 54		3,4	4,9	3,5	5,3	3,1	5,1
55 – 64		7,3	9,6	6,8	9,3	6,5	10,4
65 – 74		15,8	20,7	15,7	21,7	14,4	21,8
75+		25,8	38,9	25,1	39,1	25,8	36,9
0 – 75+		7,0	8,4	6,9	8,5	6,7	8,5

DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; m: Männlich; w: Weiblich; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
Quelle: ZfKD [65, 66] (Datenstand 21. Dezember 2021)

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Das DLBCL tritt überwiegend bei älteren Patienten auf (Tabelle 3-3), die Altersverteilung ist jedoch breit und es können Patienten jeder Altersstufe betroffen sein [6]. Männer erkrankten im betrachteten Zeitraum häufiger an einem DLBCL als Frauen. Während die Zahl der Neuerkrankungen bei Frauen zwischen 2016 und 2018 leicht zurückging, stieg sie bei Männern leicht an.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Da vorrangig ältere Patienten in einem Alter von ≥ 65 Jahren an DLBCL erkranken, ist anzunehmen, dass die Inzidenz und in der Folge auch die Prävalenz im Rahmen der Bevölkerungsentwicklung innerhalb der nächsten fünf Jahre leicht ansteigen werden. Im Rahmen der Nutzenbewertung zu Glofitamab und Pola-BR wurde eine Extrapolation der Inzidenzrate für das Jahr 2023 vorgenommen und eine Inzidenz von 7.134 Fällen ermittelt [65, 66]. Für eine Abschätzung der erwarteten Veränderung wurden auf Basis dieser Inzidenz für das Jahr 2023 die entsprechenden Inzidenzen für die Jahre 2025 – 2029 berechnet. Dazu wurden die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen

Bundesamtes herangezogen und eine im Weiteren konstant bleibende Inzidenzrate (ermittelt auf Basis von 7.134 Fällen für 2023: 8,4 Fälle pro 100.000 Einwohner) angenommen. Die Ergebnisse dieser Berechnung sind in Tabelle 3-4 zusammengefasst.

Tabelle 3-4: Geschätzte Inzidenz des DLBCL in Deutschland in den Jahren 2025 – 2029

Jahr	Bevölkerung (in 1.000) ^a	Inzidenz	
		Rate (Fälle pro 100.000 Einwohner)	Fallzahlen
2025	84.757	8,4	7.158
2026	84.878	8,4	7.168
2027	84.977	8,4	7.176
2028	85.056	8,4	7.183
2029	85.114	8,4	7.188

a: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31. Dezember 2021) des Statistischen Bundesamtes, Variante 2 (Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat) [67]
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
Quelle: [68]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Epcoritamab	1.054 – 2.207	924 – 1.935
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Patienten im Anwendungsgebiet

Bei r/r DLBCL handelt es sich um eine aggressive onkologische Erkrankung, bei der das mediane Überleben in historischen Kohorten weniger als ein Jahr beträgt [17, 19, 69]. Aufgrund der kurzen Überlebenszeit wird im Folgenden für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Epcoritamab sowie der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) die Inzidenz als Basis herangezogen. Da es sich beim DLBCL um eine Erkrankung handelt, die unbehandelt rasch zum Tod führt, wird zudem die Annahme getroffen, dass alle neuerkrankten Patienten zumindest eine Erstlinientherapie erhalten [1].

Angaben zur Größe der Population vorbehandelter DLBCL-Patienten finden sich bereits in vorhergehenden Nutzenbewertungsverfahren (Tisagenlecleucel 2020-03-15-D-530 und 2023-09-01-D-977, Axicabtagen-Ciloleucel 2022-05-15-D-820 und 2023-07-01-D-953, Lisocabtagen maraleucel 2022-09-01-D-867, Polatuzumab Vedotin 2020-02-15-D-507 und 2024-01-01-D-1012, Tafasitamab 2021-09-15-D-732, Glofitamab 2023-08-01-D-963, Loncastuximab Tesirin 2023-05-15-D-936).

Die Angaben des ZfKD zur Inzidenz, die für die Ermittlung der Zielpopulation herangezogen werden, beziehen sich nicht nur auf Erwachsene, sondern beinhalten auch Kinder und Jugendliche < 18 Jahren. In der Folge wird davon ausgegangen, dass anteilig 99,4 % der inzidenten Patienten Erwachsene sind [70, 71]. Im Rahmen der Erstlinientherapie kommt es bei 34 – 40 % der Patienten zu keinem Ansprechen auf die Therapie [23].

Für die Zweitlinientherapie wird beurteilt, ob die Patienten eine CAR-T-Zelltherapie erhalten können. Dies ist bei 50 – 65 % der Patienten der Fall [72]. Ein frühes Rezidiv liegt dabei bei 75 % dieser Patienten vor und sie kommen entsprechend für eine CAR-T-Zelltherapie infrage. Bei den verbleibenden 25 % der Patienten liegt ein Spätrezidiv vor [23, 26]. Von diesen sind 50 % der Patienten hochdosisfähig und somit für eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autoSZT geeignet, und 50 % kommen dafür nicht infrage [66, 73]. Im Rahmen der Zweitlinientherapie kommt es nach einer CAR-T-Zelltherapie bei 40 – 56 % und nach einer SZT bei 56 – 59 % der Patienten zu einem Therapieversagen [34, 35].

Bei den 35 – 50 % der Patienten, die keine CAR-T-Zelltherapie oder SZT erhalten können, und den Patienten, die nicht hochdosisfähig sind (anteilig 12,5 %), kommt es nach einer Zweitlinientherapie mit nicht zellbasierten Therapieoptionen bei 53 – 90 % zu einem Therapieversagen [59, 62, 74].

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Patientenpopulation	Anteil	Untergrenze ^a	Obergrenze ^a	Quelle
Inzidenz 2024 (Erwachsene)		7.103	7.103	[65, 66, 70, 71]
Erstlinientherapie				
• Heilung in Erstlinie	66 – 60 %	4.688	4.262	[23]
• Therapieversagen in Erstlinie	34 – 40 %	2.415	2.841	[23]
Zweitlinientherapie		2.415	2.841	
1. Zellbasierte Therapie				
• CAR-T-fähig	50 – 65 %	1.208	1.847	[72]
○ Frührezidiv nach Erstlinientherapie; behandelt mit CAR-T-Zelltherapie	75 %	906	1.385	[23, 26]
• Therapieversagen unter CAR-T-Zelltherapie	40 – 56 %	362	776	[34, 35]
○ Spätrezidiv nach Erstlinientherapie und potenziell geeignet für HD + SZT	25 %	302	462	[23, 26]
▪ Hochdosisfähig (erhält anschließend autoSZT)	50 %	151	231	[66, 73]
• Therapieversagen nach erfolgter HD + SZT	56 – 59 %	85	136	[34, 35]
▪ Nicht hochdosisfähig (keine zellbasierte Therapie möglich); behandelt mit nicht zellbasierter Therapie	50 %	151	231	[66, 73]
• Therapieversagen unter nicht zellbasierter Therapie	53 – 90 %	80	208	[59, 62, 74]
2. Nicht zellbasierte Therapie		Obergrenze^a	Untergrenze^a	
• Nicht CAR-T-Zelltherapie und nicht HD-SZT geeignet, behandelt mit nicht zellbasierter Therapie	50 – 35 %	1.208	995	[72]
○ Therapieversagen unter nicht zellbasierter Therapie	90 – 53 %	1.087	527	[59, 62, 74]
Drittlinientherapie		Untergrenze^a	Obergrenze^a	
		1.054	2.207	
• GKV 87,7%		924	1.935	

Patientenpopulation	Anteil	Untergrenze ^a	Obergrenze ^a	Quelle
a: Die Bezeichnung Unter- und Obergrenze bezieht sich auf die Patientenzahlen, die zur weiteren Berechnung der Zielpopulation herangezogen werden. auto: Autolog; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SZT: Stammzelltransplantation Quelle: [68]				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Epcoritamab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	924 – 1.935
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidivierend oder refraktär			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation in Tabelle 3-6 und wird im entsprechenden Abschnitt erläutert. Es wird daher auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 genannt werden, verwiesen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patienten, bei denen bereits mindestens zwei Therapielinien versagt haben. Dies schließt auch Patienten ein, bei denen ein kurativer Therapieansatz (darunter auch CAR-T-Zelltherapien) zum wiederholten Male gescheitert ist oder eine nachhaltige Krankheitskontrolle nicht erreicht werden konnte. Diese Patienten haben somit eine infauste Prognose und zeigten in historischen Kohorten nach Chemoimmuntherapien ein medianes OS von lediglich 6 Monaten [17]. Durch die Einführung der CAR-T-Zelltherapien hat sich der Anteil der Patienten, bei denen eine Krankheitskontrolle erreicht werden kann, relevant verbessert. Dennoch bleibt bei Patienten, bei denen mit CAR-T-Zelltherapien keine

nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht wird, ein weiterhin hoher medizinischer Bedarf bestehen. Registeranalysen zeigen ein medianes OS von nur 6 - 8,5 Monaten nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie [18, 19].

Die Zulassungsstudie für Epcoritamab schließt auch diese Patienten ein, die zuvor mit CAR-T-Zelltherapien behandelt wurden, für welche bislang kein etablierter Therapiestandard existierte. Damit entspricht das in der Studie eingeschlossene Patientenkollektiv in Gänze dem in der Versorgung für dieses Anwendungsgebiet. In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte unter Epcoritamab ein medianes Überleben von 19,4 Monaten erreicht werden, was für diese Patienten eine dramatische patientenrelevante Verbesserung zu bisherigen Therapieoptionen darstellt [75]. Da auf Basis der vorliegenden bestverfügbaren Evidenz das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden kann, leitet AbbVie für Epcoritamab für das vorliegende Anwendungsgebiet für die Gesamtpopulation einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen für Abschnitt 3.2 entstammen einer händischen Literatursuche und der Fachinformation zu Epcoritamab [57].

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen [68]. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit einer Nachkommastelle gerundet dargestellt. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.

Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, et al. Onkopedia Leitlinie der DGHO, OeGHO, SGHSSH und SSMO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom – Leitlinie, Stand: Januar 2024.
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):842-58.
3. European Medicines Agency. Orphan designation withdrawal assessment report. Breyanzi. Sponsor: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 4. April 2022.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-48.
5. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology.* 2018;50(1):74-87.
6. 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. 2022.
7. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24(5):679-90.
8. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1396-407.
9. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87(2):146-71.
10. Kelly JL, Pandya C, Friedberg JW, Mohile SG. Health-Related Quality of Life in Older Patients Following Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Diagnosis. *Blood.* 2012;120(21):4287.

11. Mols F, Aaronson NK, Vingerhoets AJ, Coebergh JW, Vreugdenhil G, Lybeert ML, et al. Quality of life among long-term non-Hodgkin lymphoma survivors: a population-based study. *Cancer*. 2007;109(8):1659-67.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
13. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630-6.
14. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
15. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373-80.
16. Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol*. 2014;25(11):2124-33.
17. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
18. Alarcon Tomas A, Fein JA, Fried S, Flynn JR, Devlin SM, Fingrut WB, et al. Outcomes of first therapy after CD19-CAR-T treatment failure in large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2023;37(1):154-63.
19. Di Blasi R, Le Gouill S, Bachy E, Cartron G, Beauvais D, Le Bras F, et al. Outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma after failure of anti-CD19 CAR T-cell therapy: a DESCAR-T analysis. *Blood*. 2022;140(24):2584-93.
20. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
21. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1822-7.
22. 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.
23. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Polatuzumab Vedotin (POLIVY®). Modul 4A. Erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL. 18. Dezember 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7339/2023_12_18_Modul4A_Polatuzumab_1L.pdf. [Zugriff am: 25.10.2024]
24. Daneels W, Rosskamp M, Macq G, Saadoon EI, De Geyndt A, Offner F, et al. Real-World Estimation of First- and Second-Line Treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Health Insurance Data: A Belgian Population-Based Study. *Front Oncol*. 2022;12:824704.
25. Klink AJ, Nabhan C, Lee CH, Laney J, Yang Y, Purdum AG, et al. Real-World Management and Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell

- Lymphoma Treated in the United States. *Journal of Clinical Pathways*. 2020(6(1)):44-53.
26. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022;139(18):2737-46.
 27. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640-54.
 28. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2023;389(2):148-57.
 29. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141(14):1675-84.
 30. Portuguese AJ, Albittar A, Huang JJ, Liang EC, Wuliji N, Taheri M, et al. Real-World Comparison of Lisocabtagene Maraleucel (Liso-Cel) and Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel): Efficacy & Toxicity. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2024;30(2, Supplement):S192.
 31. Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, Kerkhoff A, Noerenberg D, Kaebisch E, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv*. 2021;5(13):2707-16.
 32. Argnani L, Broccoli A, Pellegrini C, Fabbri A, Puccini B, Bruna R, et al. Real-world Outcomes of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Polatuzumab Vedotin-based Therapy. *Hemasphere*. 2022;6(12):e798.
 33. Qualls D, Buege MJ, Dao P, Caimi PF, Rutherford SC, Wehmeyer G, et al. Tafasitamab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (R/R LBCL): Real World Outcomes in a Multicenter Retrospective Study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):787-9.
 34. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®). Modul 4B. 26. Mai 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6684/2023_05_26_Modul4_Liso_Cel.pdf. [Zugriff am: 16.07.2024]
 35. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). Modul 4A. Rezidiviertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien. 30. Juni 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6761/2023_06_30_Modul4A_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf. [Zugriff am: 05.09.2024]
 36. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2022;28(10):2145-54.
 37. Sermer D, Batlevi C, Palomba ML, Shah G, Lin RJ, Perales MA, et al. Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies. *Blood Adv*. 2020;4(19):4669-78.
 38. Crombie JL, Jun M, Wang T, Mutebi A, Wang A, Chhibber A, et al. Clinical Outcomes of Novel Therapies in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. P1176. EHA Annual Congress; June 8–11 2023.
 39. Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von Tresckow B, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood*. 2022;140(4):349-58.

40. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®). Modul 4A. Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 22. August 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6194/2022_08_22_Modul4A_Lisocabtagen_maraleucel.pdf. [Zugriff am: 05.09.2024]
41. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4B. Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom. 31. August 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6995/2023_08_31_Modul4B_Tisagenlecleucel.pdf. [Zugriff am: 05.09.2024]
42. Jacobson CA, Locke FL, Ma L, Asubonteng J, Hu ZH, Siddiqi T, et al. Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(9):581 e1- e8.
43. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3119-28.
44. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning M, Wang M, Arnason J, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood.* 2024;143(5):404-16.
45. Ghafouri S, Fenerty K, Schiller G, de Vos S, Eradat H, Timmerman J, et al. Real-World Experience of Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas: A Single-Institution Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(12):861-72.
46. Byrne M, Oluwole OO, Savani B, Majhail NS, Hill BT, Locke FL. Understanding and Managing Large B Cell Lymphoma Relapses after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(11):e344-e51.
47. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(11):1118-31.
48. Chow VA, Gopal AK, Maloney DG, Turtle CJ, Smith SD, Ujjani CS, et al. Outcomes of patients with large B-cell lymphomas and progressive disease following CD19-specific CAR T-cell therapy. *Am J Hematol.* 2019;94(8):E209-e13.
49. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2220-31.
50. Borchmann P, Heger JM, Mahlich J, Papadimitriou MS, Riou S, Werner B. Healthcare Resource Utilization and Associated Costs of German Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Retrospective Health Claims Data Analysis. *Oncol Ther.* 2023;11(1):65-81.
51. Dreger P, Fenske TS, Montoto S, Pasquini MC, Sureda A, Hamadani M, et al. Cellular Immunotherapy for Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cell Era: Still a Role for Allogeneic Transplantation? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(4):e77-e85.
52. European Medicines Agency. Orphan designation withdrawal assessment report. Tepkinly (epcoritamab). Treatment of follicular lymphoma. Sponsor: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 17. Juli 2024.

53. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. Stellungnahme zu Axicabtagen-Ciloleucel (Nutzenbewertung vom 15.08.2022). 30. August 2022.
54. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10343):2294-308.
55. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardesna KM, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):790-800.
56. Thuresson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J. A Systematic Review of the Clinical Efficacy of Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Adv Ther*. 2020;37(12):4877-93.
57. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: August 2024.
58. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, Gaidano G, Gonzales-Barca E, Jurczak W, et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica*. 2024;109(2):553-66.
59. Incyte Biosciences Germany GmbH. 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 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5121/2021_08_30_Modul4A_Tafasitamab.pdf. [Zugriff am: 25.10.2024]
60. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Loncastuximab tesirin (Zynlonta®). Modul 4A. Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie. 12. Mai 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6660/2023_05_12_Modul4A_Loncastuximab_tesirin.pdf. [Zugriff am: 05.09.2024]
61. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Glofitamab (Columvi®). Modul 4A. Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. 28. Juli 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6897/2023_07_28_Modul4A_Glofitamab.pdf. [Zugriff am: 25.10.2024]
62. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Polatuzumab Vedotin (POLIVY®). Modul 4A. Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen. 18. Dezember 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7387/2023_12_18_Modul4A_Polatuzumab_RR.pdf. [Zugriff am: 25.10.2024]
63. Bücklein VL, Bader P, Bargou RC, Bethge W, Blumenberg V, Borchmann P, et al. Onkopedia Leitlinie der DGHO, OeGHO, SGHSSH und SSMO. CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen. Stand Juni 2020.

64. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) Minutes for the meeting on 18-20 January 2022.
65. Roche Pharma AG. 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 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7386/2023_12_18_Modul3A_Polatuzumab_RR.pdf. [Zugriff am: 25.10.2024]
66. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Glofitamab (Columvi®). Modul 3A. Erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. 28. Juli 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6895/2023_07_28_Modul3A_Glofitamab.pdf. [Zugriff am: 25.10.2024]
67. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1693899541123&code=12421#abreadcrumb>. [Zugriff am: 25.10.2024]
68. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Epcoritamab zur Behandlung des DLBCL. 2024.
69. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(2):216-21.
70. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 3B. Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom. 31. August 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6994/2023_08_31_Modul3B_Tisagenlecleucel.pdf. [Zugriff am: 08.08.2024]
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung G23-21: Tisagenlecleucel (DLBCL). IQWiG-Berichte – Nr. 1681. 28. November 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6998/2023-09-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tisagenlecleucel_D-977.pdf. [Zugriff am: 08.08.2024]
72. 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-.e4.
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung G23-17: Glofitamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom). IQWiG-Berichte – Nr. 1669. 30. Oktober 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6904/2023-08-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Glofitamab_D-963.pdf. [Zugriff am: 08.08.2024]
74. Ip A, Mutebi A, Wang T, Jun M, Kalsekar A, Navarro FR, 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):1226-44.
75. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products: Orphan Maintenance Assessment Report. Tepkinly (epcoritamab). Treatment of diffuse large B-cell lymphoma. 22. September 2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epcoritamab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr		
		28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1 – 3:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklus 4 – 9:</u> Je 1 × an Tag 1 und 15 <u>Ab Zyklus 10:</u> 1 × an Tag 1	13 Zyklen à 28 Tage	<u>Zyklus 1 – 3:</u> 4 Tage <u>Zyklus 4 – 9:</u> 2 Tage <u>ab Zyklus 10:</u> 1 Tag
		Folgejahr(e)		
		1 × an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen à 28 Tage	1 Tag
ZVT				
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Polatuzumab Vedotin 1 × an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6 Zyklen à 21 Tage	1 Tag
		Bendamustin Je 1 × an Tag 1 und 2 eines 21-Tage-Zyklus		2 Tage
		Rituximab 1 × an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus		1 Tag
Tafasitamab + Lenalidomid		1. Jahr		
		Tafasitamab 28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 <u>Zyklus 2 und 3:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklus 4 – 12:</u> Je 1 × an Tag 1 und 15 <u>Zyklus 13 (Monotherapie):</u> Je 1 × an Tag 1 und 15	13 Zyklen à 28 Tage	<u>Zyklus 1:</u> 5 Tage <u>Zyklus 2 und 3:</u> 4 Tage <u>Zyklus 4 – 13:</u> 2 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Lenalidomid 28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1 – 12:</u> Je 1 × an Tag 1 – 21	12 Zyklen à 28 Tage	21 Tage
		Folgejahr(e)		
		Tafasitamab Je 1 × an Tag 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen à 28 Tage	2 Tage
Axicabtagen-Ciloleucel		<u>Einmalgabe</u>	1	1 Tag
Tisagenlecleucel		<u>Einmalgabe</u>	1	1 Tag
Lisocabtagen maraleucel		<u>Einmalgabe</u>	1	1 Tag
Glofitamab		21-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 8 und 15 <u>Ab Zyklus 2:</u> 1 × an Tag 1	12 Zyklen	<u>Zyklus 1:</u> 2 Tage <u>Zyklus 2 – 12:</u> 1 Tag
Loncastuximab Tesirin		Je 1 × an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen à 21 Tage	1 Tag
alloSZT		<u>Einmalgabe</u>	1	1 Tag
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>allo: Allogen; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär; SZT: Stammzelltransplantation; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-8 wird auf die Behandlungsmodi der Therapien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT eingegangen. Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Epcoritamab sowie mit der ZVT Tafasitamab und Loncastuximab Tesirin sollte bis zum Auftreten eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Für diese Therapien wird für die Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann (soweit zutreffend erfolgt aufgrund spezifischer Anfangsdosierungen die Darstellung jeweils separat für das 1. Jahr sowie für jedes Folgejahr). Für alle anderen ZVT erfolgt die Gabe gemäß Fachinformationen bzw. Studienpublikationen zeitlich begrenzt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Behandlungsmodus Epcoritamab

Bei der Behandlung mit Epcoritamab ist ein Dosierungsschema in 28-tägigen Behandlungszyklen vorgesehen. Nach einer Aufdosierung von 0,16 mg an Tag 1 und 0,8 mg an Tag 8 des 1. Zyklus wird Epcoritamab in einer Dosis von 48 mg subkutan injiziert, entsprechend dem folgenden Schema:

- Zyklus 1: Je 1 Gabe an Tag 1 (0,16 mg), 8 (0,8 mg), 15 und 22
- Zyklus 2 – 3: Je 1 Gabe an den Tagen 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4 – 9: Je 1 Gabe an den Tagen 1 und 15
- Ab Zyklus 10: 1 Gabe an Tag 1

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden [1]. Die Behandlungsdauer kann patientenindividuell unterschiedlich sein. Aufgrund einer spezifischen Aufdosierung erfolgt die Darstellung separat für das 1. Jahr sowie für jedes Folgejahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Behandlungsmodus Pola-BR

Bei der Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab ist ein 21-tägiger Behandlungszyklus vorgesehen. Die einzelnen Komponenten des Regimes werden je Zyklus wie folgt gegeben:

- Polatuzumab Vedotin 1-mal an Tag 1 in einer Dosis von 1,8 mg/kg Körpergewicht (KG) intravenös
- Bendamustin 1-mal an den Tagen 1 und 2 in einer Dosis von 90 mg/m² Körperoberfläche (KOF) intravenös
- Rituximab 1-mal an Tag 1 in einer Dosis von 375 mg/m² KOF intravenös

Die Behandlung der Kombinationstherapie sollte auf insgesamt maximal 6 Zyklen begrenzt werden [2].

Behandlungsmodus Tafa-Len

Bei der Behandlung mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid ist ein 28-tägiger Behandlungszyklus vorgesehen. Dabei wird Tafasitamab in einer Dosis von 12 mg/kg KG als intravenöse Infusion nach folgendem Schema gegeben:

- Zyklus 1: Je 1 Gabe an den Tagen 1, 4, 8, 15 und 22
- Zyklus 2 – 3: Je 1 Gabe an den Tagen 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4 – 12: Je 1 Gabe an den Tagen 1 und 15
- Ab Zyklus 13 (Monotherapie): Je 1 Gabe an Tag 1 und 15

Lenalidomid wird pro Zyklus an den Tagen 1 – 21 mit einer Dosierung von 1-mal täglich 25 mg oral gegeben. Die Gabe von Lenalidomid soll auf insgesamt 12 Zyklen begrenzt werden. Nach Zyklus 12 kann Tafasitamab weiter als Monotherapie bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit gegeben werden [3]. Daher erfolgt die Darstellung der Kosten separat für das 1. Jahr sowie für jedes Folgejahr.

Behandlungsmodus Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel

Die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel werden den Patienten als Einmalgabe verabreicht [4-6].

Behandlungsmodus Glofitamab

Die empfohlene Dosis von Glofitamab in Zyklus 1 beträgt 2,5 mg an Tag 8 und 10 mg an Tag 15 des ersten 21-Tages-Zyklus. Bei allen weiteren Zyklen beträgt die empfohlene Dosis 30 mg an Tag 1 alle 21 Tage. Die Behandlung mit Glofitamab wird für maximal 12 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder zu einer nicht beherrschbaren Toxizität empfohlen [7].

Behandlungsmodus Loncastuximab Tesirin

Bei der Behandlung mit Loncastuximab Tesirin ist ein 21-tägiger Behandlungszyklus vorgesehen. Die empfohlene Dosis von Loncastuximab Tesirin beträgt 0,15 mg/kg KG für 2 Zyklen, gefolgt von 0,075 mg/kg KG alle 21 Tage für nachfolgende Zyklen. Die Gabe erfolgt bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten einer nicht vertretbaren Toxizität [8]. Aufgrund der abweichenden Dosierung in den ersten beiden Zyklen erfolgt die Darstellung separat für das 1. Jahr sowie für jedes Folgejahr.

Behandlungsmodus alloSZT

Die alloSZT ist eine patientenindividuelle Therapie, bei der dem Patienten nach immunsuppressiver und zytostatischer Vortherapie Stammzellen eines gesunden Spenders übertragen werden [9]. Dies erfolgt stationär als Einmalgabe.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Epcoritamab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr	
		28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1 – 3:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklus 4 – 9:</u> Je 1 × an Tag 1 und 15 <u>Ab Zyklus 10:</u> 1 × an Tag 1	28 Tage
		Folgejahr(e)	
		1 × an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	13 Tage

ZVT			
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Polatuzumab Vedotin 1 × an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6 Tage
		Bendamustin Je 1 × an Tag 1 und 2 eines 21-Tage-Zyklus	12 Tage
		Rituximab 1 × an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	6 Tage
Tafasitamab + Lenalidomid		1. Jahr	
		Tafasitamab 28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 <u>Zyklus 2 und 3:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklus 4 – 12:</u> Je 1 × an Tag 1 und 15 <u>Zyklus 13 (Monotherapie):</u> Je 1 × an Tag 1 und 15	33 Tage
		Lenalidomid 28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1 – 12:</u> Je 1 × an Tag 1 – 21	252 Tage

		Folgejahr(e)	
		Tafasitamab Je 1 × an Tag 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	26 Tage
Axicabtagen-Ciloleucel		<u>Einmalgabe</u>	1 Tag
Tisagenlecleucel		<u>Einmalgabe</u>	1 Tag
Lisocabtagen maraleucel		<u>Einmalgabe</u>	1 Tag
Glofitamab		21-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 8 und 15 <u>Ab Zyklus 2:</u> 1 × an Tag 1	13 Tage
Loncastuximab Tesirin		Je 1 × an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Tage
alloSZT		Einmalgabe	1 Tag
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>allo: Alloge; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär; SZT: Stammzelltransplantation; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epcoritamab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr		
		28 Tage	<u>Aufdosierung:</u> 0,16 mg an Tag 1 des 1. Zyklus 0,8 mg an Tag 8 des 1. Zyklus entspricht je 1 Durchstechflasche à 4 mg <u>Alle weiteren Gaben:</u> 48 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 48 mg	$2 \times 4 \text{ mg} +$ $26 \times 48 \text{ mg} =$ 1.256 mg
		Folgejahr(e)		
		13 Tage	48 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 48 mg	$13 \times 48 \text{ mg} = 624 \text{ mg}$
ZVT				
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	6 Tage	Polatuzumab Vedotin $1,8 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} =$ 139,9 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 140 mg	$6 \times 140 \text{ mg} =$ 840 mg
		12 Tage	Bendamustin $90 \text{ mg/m}^2 \times 1,91 \text{ m}^2 =$ 171,9 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg 3 Durchstechflaschen à 25 mg	$12 \times 100 \text{ mg} +$ $36 \times 25 \text{ mg} =$ 2.100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		6 Tage	Rituximab $375 \text{ mg/m}^2 \times 1,91 \text{ m}^2 = 716,3 \text{ mg}$ entspricht 1 Durchstechflasche à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg	$6 \times 500 \text{ mg} + 18 \times 100 \text{ mg} = 4.800 \text{ mg}$
Tafasitamab + Lenalidomid	1. Jahr			
	33 Tage	Tafasitamab $12 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 932,4 \text{ mg}$ entspricht 5 Durchstechflaschen à 200 mg	$165 \times 200 \text{ mg} = 33.000 \text{ mg}$	
	252 Tage	Lenalidomid 25 mg entspricht 1 Hartkapsel à 25 mg	$252 \times 25 \text{ mg} = 6.300 \text{ mg}$	
	Folgejahr(e)			
	26 Tage	Tafasitamab $12 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 932,4 \text{ mg}$ entspricht 5 Durchstechflaschen à 200 mg	$130 \times 200 \text{ mg} = 26.000 \text{ mg}$	
Axicabtagen-Ciloleucel		1 Tag	$1 - 2 \times 10^6 \text{ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 0,78 - 1,55 \times 10^8 \text{ CAR-positive lebensfähige T-Zellen}$ entspricht 1 Einzel-Infusionsbeutel à $0,4 - 2 \times 10^8 \text{ CAR-positive lebensfähige T-Zellen}$	
Tisagenlecleucel		1 Tag	$0,6 - 6 \times 10^8 \text{ CAR-positive lebensfähige T-Zellen}$ entspricht	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 oder mehrere Infusionsbeutel à $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	
Lisocabtagen maraleucel		1 Tag	44 – 120×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen entspricht 1 oder mehrere Infusionsbeutel à $5,1 - 322 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	
Glofitamab		13 Tage	<u>Zyklus 1:</u> 12,5 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 2,5 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg <u>Zyklus 2 – 12:</u> 30 mg entspricht 3 Durchstechflaschen à 10 mg	1 x 2,5 mg + 34 x 10 mg = 342,5 mg
Loncastximab Tesirin		1. Jahr		
		17,4 Tage	<u>Zyklus 1 – 2:</u> $0,15 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 11,7 \text{ mg}$ entspricht 2 Durchstechflaschen à 10 mg <u>Alle folgenden Zyklen:</u> $0,075 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 5,8 \text{ mg}$ entspricht 1 Durchstechflasche à 10 mg	$4 \times 10 \text{ mg} + 15,4 \times 10 \text{ mg} = 194 \text{ mg}$
		Folgejahre		
		17,4 Tage	$0,075 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 5,8 \text{ mg}$ entspricht 1 Durchstechflasche à 10 mg	$17,4 \times 10 \text{ mg} = 174 \text{ mg}$
alloSZT		1 Tag	Keine Angabe	Keine Angabe

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
allo: Allogen; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär; SZT: Stammzelltransplantation; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Anmerkungen zum Verbrauch parenteral verabreichter Arzneimittel

Bei der Berechnung des Verbrauchs parenteral verabreichter Arzneimittel wurde davon ausgegangen, dass angebrochene Einheiten nicht weiter verwendet werden können.

Anmerkungen zum Verbrauch von Arzneimitteln mit patientenabhängiger Dosierung

Die Dosierung mancher Arzneimittel ist abhängig von der KOF oder vom Gewicht des Patienten. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-10 wurde für diese Arzneimittel anhand eines Standardpatienten mit einer Körpergröße von 172,5 cm und einem KG von 77,7 kg (basierend auf Daten des Mikrozensus 2021) ermittelt [10]. Die KOF wurde mithilfe der DuBois-Formel berechnet:

$$KOF (m^2) = 0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m².

Zu bewertendes Arzneimittel

Epcoritamab wird pro Jahr in 13 Zyklen à 28 Tage verabreicht. Im Rahmen der initialen Aufdosierung wird Epcoritamab an Tag 1 des 1. Zyklus in einer Dosierung von 0,16 mg und an Tag 8 des 1. Zyklus in einer Dosierung von 0,8 mg gegeben, jeweils unter Verbrauch von 1 Durchstechflasche à 4 mg. Gemäß des Behandlungsschemas ergeben sich 26 weitere Gaben Epcoritamab à 48 mg innerhalb des ersten Jahres und somit ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Epcoritamab pro Patient von 1.256 mg. Für jedes weitere Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Epcoritamab pro Patient von 624 mg [1]. Bei der Berechnung des Verbrauchs wurde davon ausgegangen, dass angebrochene Einheiten nicht weiter verwendet werden können.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Behandlungsmodus Pola-BR

Polatuzumab Vedotin wird für 6 Zyklen à 21 Tage gegeben. An Tag 1 wird dabei 1,8 mg/kg KG Polatuzumab Vedotin verabreicht. Unter Anwendung des eingangs ermittelten durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg entspricht das 139,9 mg Polatuzumab Vedotin pro Tag. Bei 6 Behandlungstagen à 139,9 mg unter Verbrauch von jeweils 1 Durchstechflasche à 140 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Polatuzumab Vedotin pro Patient von 840 mg [2].

Bendamustin wird für 6 Zyklen à 21 Tage gegeben. An Tagen 1 und 2 wird täglich 90 mg/m² KOF Bendamustin verabreicht. Unter Anwendung der eingangs ermittelten durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m² entspricht das 171,9 mg Bendamustin pro Tag. Bei 12 Behandlungstagen à 171,9 mg unter Verbrauch von jeweils 1 Durchstechflasche à 100 mg und 3 Durchstechflaschen à 25 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Bendamustin pro Patient von 2.100 mg [2].

Rituximab wird für 6 Zyklen à 21 Tage gegeben. An Tag 1 wird 375 mg/m² KOF Rituximab verabreicht. Unter Anwendung der eingangs ermittelten durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,91 m² entspricht das 716,3 mg Rituximab pro Tag. Bei 6 Behandlungstagen à 716,3 mg unter Verbrauch von jeweils 1 Durchstechflasche à 500 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Rituximab pro Patient von 4.800 mg [2].

Behandlungsmodus Tafa-Len

Tafasitamab wird innerhalb eines Jahres für 13 Zyklen à 28 Tage gegeben. Im ersten Jahr wird in Zyklus 1 an Tagen 1, 4, 8, 15 und 22, in Zyklen 2 und 3 an Tagen 1, 8, 15 und 22, und ab Zyklus 4 an Tagen 1 und 15 jeweils 12 mg/kg KG Tafasitamab verabreicht. Unter Anwendung des eingangs ermittelten durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg entspricht das 932,4 mg Tafasitamab pro Tag. Bei 33 Behandlungstagen à 932,4 mg unter Verbrauch von jeweils 5 Durchstechflaschen à 200 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Tafasitamab pro Patient von 33.000 mg im ersten Jahr. Für jedes weitere Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Tafasitamab pro Patient von 26.000 mg [3].

Lenalidomid wird für maximal 12 Zyklen à 28 Tage gegeben. Dabei wird an Tagen 1 – 21 täglich 25 mg Lenalidomid verabreicht. Bei 252 Behandlungstagen à 25 mg unter Verbrauch von jeweils 1 Hartkapsel à 25 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Lenalidomid pro Patient von 6.300 mg im ersten Jahr [3].

Behandlungsmodus Axicabtagen-Ciloleucel

Die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel, wird den Patienten als einmalige Infusion gegeben. Dabei sollen $1 - 2 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg KG verabreicht werden. Unter Anwendung des eingangs ermittelten durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg entspricht das $0,78 - 1,55 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen und 1 Einzel-Infusionsbeutel à $0,4 - 2 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen [4].

Behandlungsmodus Tisagenlecleucel

Die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel wird den Patienten als einmalige Infusion gegeben. Dabei sollen $0,6 - 6 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen verabreicht werden. Dies entspricht 1 oder mehrere Infusionsbeutel à $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen [5].

Behandlungsmodus Lisocabtagen maraleucel

Die CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagen maraleucel wird den Patienten als einmalige Infusion gegeben. Dabei sollen $44 - 120 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen verabreicht werden. Dies entspricht 1 oder mehrere Infusionsbeutel à $5,1 - 322 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen [6].

Behandlungsmodus Glofitamab

Glofitamab wird für maximal 12 Zyklen gegeben. In Zyklus 1 wird 2,5 mg an Tag 8 und 10 mg an Tag 15 gegeben, bei allen weiteren Zyklen beträgt die empfohlene Dosis 30 mg an Tag 1 alle 21 Tage. In Zyklus 1 entspricht das 1 Durchstechflasche à 2,5 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, in den folgenden Zyklen 2 – 12 jeweils 3 Durchstechflaschen à 10 mg. Es ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Glofitamab pro Patient von 342,5 mg [7].

Behandlungsmodus Loncastuximab Tesirin

Loncastuximab Tesirin wird innerhalb eines Jahres für 17,4 Zyklen à 21 Tage jeweils einmal pro Zyklus gegeben. In den ersten beiden Zyklen wird jeweils 0,15 mg/kg KG Loncastuximab Tesirin verabreicht, für alle weiteren Zyklen beträgt die empfohlene Dosierung 0,075 mg/kg KG. Unter Anwendung des eingangs ermittelten durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg entspricht das 11,7 mg (Zyklus 1 – 2) bzw. 5,8 mg (alle weiteren Zyklen) Loncastuximab Tesirin pro Tag. Bei 17,4 Behandlungstagen unter Verbrauch von jeweils 2 Durchstechflaschen bzw. 1 Durchstechflasche à 10 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Loncastuximab Tesirin pro Patient von 194 mg im ersten Jahr. Für jedes weitere Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Loncastuximab Tesirin pro Patient von 174 mg [8].

Behandlungsmodus alloSZT

Da es sich um eine patientenindividuelle Therapie handelt, bei welcher zuvor von einem gesunden Spender entnommene Stammzellen übertragen werden, können keine konkreten Angaben zum Verbrauch erfolgen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese

angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epcoritamab	Epcoritamab (TEPKINLY®, AbbVie)			
	4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung	PZN: 18468235	723,33 €	681,91 € (723,33 € - 39,42 € - 2,00 €)
	48 mg Injektionslösung	PZN: 18468206	8.340,81 €	7.865,76 € (8.340,81 € - 473,05 € - 2,00 €)
ZVT				
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Polatuzumab Vedotin (POLIVY®, Roche)			
	1 × 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats	PZN: 15253787	10.680,39 €	10.678,39 € (10.680,39 € - 0,00 € - 2,00 €)
	Bendamustin (BENDAMUSTIN Accord)			
	5 × 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg	PZN: 11564869	1.465,28 €	1.394,28 € (1.465,28 € - 69,00 € - 2,00 €)
	Bendamustin (BENDAMUSTIN Baxter)			
	1 × 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg	PZN: 16739397	331,03 €	288,57 € (331,03 € - 40,46 € - 2,00 €)
Bendamustin (BENDAMUSTIN Accord)				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
	5 × 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 25 mg	PZN: 11564846	374,81 €	355,56 € (374,81 € - 17,25 € - 2,00 €)
	Bendamustin (BENDAMUSTIN medac)			
	1 × 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 25 mg	PZN: 11314144	88,20 €	80,50 € (88,20 € - 5,70 € - 2,00 €)
	Rituximab (TRUXIMA[®], Celltrion Healthcare)			
	1 × 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728936	1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)
	Rituximab (TRUXIMA[®], Celltrion Healthcare)			
2 × 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728913	717,21 €	681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)	
Tafasitamab + Lenalidomid	Tafasitamab (MINJUVI[®], Incyte Biosciences)			
	1 × 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 17540887	654,48 €	616,87 € (654,48 € - 35,61 € - 2,00 €)
	Lenalidomid (LENABDOR, TAD Pharma)			
63 × 25 mg Hartkapseln	PZN: 17934528	117,32 € ^b	115,32 € (117,32 € - 2,00 €)	
Axicabtagen-Ciloleucel	Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA[®], Kite Pharma)			
	1 × 0,4 – 2 × 10 ⁸ Zellen Infusionsdispersion	PZN: 16230191	272.000,00 € für eine Patienten-individuelle Infusion	272.000,00 € für eine Patienten-individuelle Infusion
Tisagenlecleucel	Tisagenlecleucel (KYMRIAH[®], Novartis)			
	1 × 1,2 × 10 ⁶ – 6 × 10 ⁸ Zellen Infusionsdispersion	PZN: 14188467	239.000,00 € für eine Patienten-individuelle Infusion	239.000,00 € für eine Patienten-individuelle Infusion
	Lisocabtagen maraleucel (BREYANZI[®], Bristol-Myers Squibb)			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Lisocabtagen maraleucl	1 × 1,1 – 70 × 10 ⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion	PZN: 17312815	233.750,00 € für eine Patienten-individuelle Infusion	233.750,00 € für eine Patienten-individuelle Infusion
Glofitamab	Glofitamab (COLUMVI[®], Roche Pharma)			
	2,5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 18269599	1.164,89 €	1.16289 € (1.164,89 € - 0,00 € - 2,00 €)
	Glofitamab (COLUMVI[®], Roche Pharma)			
	10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 18269607	4.531,02 €	4.529,02 € (4.531,02 € - 0,00 € - 2,00 €)
Loncastuximab Tesirin	Loncastuximab Tesirin (ZYNLONTA[®], Swedish Orphan)			
	1 × 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 18423652	7.688,02 €	7.250,25 € (7.688,02 € - 435,77 € - 2,00 €)
alloSZT	Kosten pro Packung entfallen. DRG-Kosten: 57.338,47 € - 167.516,17 €	entfällt	entfällt	57.338,47 € - 167.516,17 €
<p>a: Kosten abzüglich gesetzlich anfallender Abschläge gemäß § 130a SGB V (soweit zutreffend) und Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V</p> <p>b: Festbetrag</p> <p>allo: Allogen; DRG: Diagnosis Related Groups; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; SZT: Stammzelltransplantation; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe (Stand 15. Oktober 2024)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-11 wurden für die dort aufgeführten Arzneimittel die zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten Packungsgrößen abgebildet. Die Berechnung wurde auf Basis des günstigsten Preises pro Einheit unter Berücksichtigung eines Verwurfs bei zeitlich begrenzter Gabe durchgeführt.

Die Kosten der einzelnen Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand 15. Oktober 2024). Zur Berechnung der Kosten wurde der Apothekenabgabepreis gemäß der Arzneimittelpreisverordnung herangezogen [11]. Aus GKV-Perspektive wurden der

Apothekenabschlag von 2,00 € gemäß § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V und gesetzlich anfallende Abschläge nach § 130a SGB V berücksichtigt und abgezogen.

Für die CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel fällt kein Großhandelszuschlag an, da sie nicht durch den Großhandel vertrieben werden. Zudem fallen der gesetzliche Herstellerabschlag und der gesetzliche Apothekenabschlag bei diesen Therapieoptionen nicht an. Die Anwendung dieser zellbasierten Therapien erfolgt gemäß Fachinformation ausschließlich in qualifizierten Behandlungszentren.

Die Berechnung der Kosten für eine alloSZT, welche ausschließlich stationär durchgeführt wird, erfolgte anhand des Entgeltsystems im Krankenhaus, dem ausgegliederten German Diagnosis Related Groups (aG-DRG)-Fallpauschalenkatalog Version 2024, und der Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2024 sowie dem Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen (Krankenhausentgeltgesetz, KHEntgG) [11-13]. Für die Berechnung des DRG-Entgelts wird daher der Bundesbasisfallwert aus dem Jahr 2024 von 4.210,59 € und der aktuelle Pflegeentgeltwert von 250 € herangezogen.

Die DRG-Fallpauschalen regeln die Vergütung für eine genau definierte Erkrankung und deren Behandlung. Dabei ist auch die Länge der Verweildauer maßgeblich. Bei der vorliegenden Berechnung der Kosten wird von einer mittleren Verweildauer ausgegangen.

Die Kosten pro Einheit für jede Gebührenordnungspositionen (GOP) wurden daher folgendermaßen berechnet:

$$\begin{aligned} & (\text{Bewertungsrelation bei Hauptabteilung} \times \text{Bundesbasisfallwert}) \\ & \quad + \\ & (\text{Pflegerlös Bewertungsrelation pro Tag} \times \text{Mittlere Verweildauer} \times \text{Pflegeentgeltwert}) \end{aligned}$$

Dabei ergeben sich folgende Kosten für die möglichen GOP, welche für eine alloSZT herangezogen werden können [12, 14]:

- **DRG A04B** (Knochenmarktranspl./Stammzelltransf., allogene, außer bei Plasmozytom oder mit GVHD Grad III und IV, mit Gabe best. Stammzellen od. Alt. < 18 J., mit best. Entnahme od. Stammzellboost od. intensivmed. Komplexbeh. > 2058 / - / - P.): **130.828,41 €**
- **DRG A04C** (Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, < 18 J. od. GVHD Grad III/IV od. auß. b. Plasmozytom, mit Gabe best. Stammz. od. GVHD III/IV od. Humanes Leukozytenantigen (HLA)-versch., mit best. Entn. od. SZ-Boost od. m. intensivm. Komplexbeh. > 1764 / 1932 / 2760 P.): **113.312,18 €**
- **DRG A04D** (Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, mit GVHD Grad III und IV oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern): **60.068,22 €**

- **DRG A04E** (Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom): **54.444,77 €**

Zudem wurden noch folgende Zuschläge gemäß Fallpauschalenkatalog 2024 Anlage 2 (ZE162 und ZE163) berücksichtigt:

- DRG A04B: 28,76 € (ZE 162)
- DRG A04D: 57,08 € (ZE163)
- DRG A04E: 57,08 € (ZE163)

Weiterhin wurden die Kosten der Stammzellentnahme berechnet. Dafür wurde beispielhaft der Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und der Bundespflegesatzverordnung (BpflV) sowie Unterrichtung der Patientinnen und Patienten gemäß § 8 KHEntgG/§ 8 BpflV der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Charité) herangezogen [15]. Dabei wurde eine Spanne für die zur Stammzellentnahme veranschlagten Kosten gebildet. Diese liegen für die Leistung DR24-Z42Z „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ bei 2.836,62 €, während sie bei einem möglicherweise nötigen Fremdbezug von außerhalb Europas, was der Leistung ZE2024-35.03 entspricht, bei 36.659,00 € liegen [15].

Unter Berücksichtigung aller beschriebenen Kosten (Kosten pro Einheit, Zusatzentgelte und der Kostenspanne für die Stammzellentnahme) ergeben sich somit für die möglichen GOP, welche für eine alloSZT herangezogen werden können, folgende Gesamtkosten [14]:

- DRG A04B: **133.693,79 € – 167.516,17 €**
- DRG A04C: **116.148,80 € – 149.971,18 €**
- DRG A04D: **62.961,92 € – 96.784,30 €**
- DRG A04E: **57.338,47 € – 91.160,85 €**

Es ergibt sich folglich eine Kostenspanne für die alloSZT von 57.338,47 € (DRG A04E) bis 167.516,17 € (DRG A04B).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in

Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epcoritamab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr		
		<i>Prämedikation (1. Zyklus)</i>		
		Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)	16	16
		H1-Antihistaminikum: Clemastinfumarat (2 mg i.v.)	4	4
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (1.000 mg oral)	4	4
		<i>Stationäre Krankenhausleistung</i>		
		Epcoritamab erste Volldosisinfusion (DRG R61H)	1	1
		Folgejahr(e)		
		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
ZVT						
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	<i>Polatuzumab Vedotin</i>				
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Polatuzumab vedotin	1	6		
		<i>Bendamustin</i>				
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100) - Bendamustin	1	12		
		<i>Rituximab</i>				
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Rituximab	1	6		
		<i>HBV-Diagnostik</i>				
		HBsAg-Status (EBM-Ziffer 32781)	1	1		
		HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1	1		
		<i>Prämedikation</i>				
		H1-Antihistaminikum: Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	1 × pro Zyklus	6		
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	1 × pro Zyklus	6		
		Tafasitamab + Lenalidomid		1. Jahr		
				<i>HBV-Diagnostik</i>		
HBsAg-Status (EBM-Ziffer 32781)	1			1		
HBs-Antikörper (EBM-Ziffer 32617)	1			1		
HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1			1		
Bestimmung HBV-DNA (EBM-Ziffer 32823)	1			1		
<i>Infusionstherapie Tafasitamab</i>						
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510)	1	1				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	2-4	32		
		Folgejahre				
		<i>Infusionstherapie Tafasitamab</i>				
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	2	26		
		<i>HBV-, HCV- und HIV-Diagnostik</i>				
		HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1	1		
		HCV-Antikörper (EBM-Ziffer 32618)	1	1		
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM-Ziffer 32575)	1	1		
		<i>Lymphozytendepletion</i>				
		Cyclophosphamid (500 mg/m ² , i.v.)	3	3		
Axicabtagen-Ciloleucel		Cyclophosphamid (500 mg/m ² , i.v.) - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	3	3		
		Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.)	3	3		
		Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.) - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	3	3		
		<i>HBV-, HCV- und HIV-Diagnostik</i>				
		HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1	1		
		HCV-Antikörper (EBM-Ziffer 32618)	1	1		
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM-Ziffer 32575)	1	1		
		<i>Lymphozytendepletion</i>				
		Cyclophosphamid (250 mg/m ² , i.v.)	3	3		
		Tisagenlecleucel		<i>HBV-, HCV- und HIV-Diagnostik</i>		
HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1			1		
HCV-Antikörper (EBM-Ziffer 32618)	1			1		
Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM-Ziffer 32575)	1			1		
<i>Lymphozytendepletion</i>						
Cyclophosphamid (250 mg/m ² , i.v.)	3			3		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Cyclophosphamid (250 mg/m ² , i.v.) - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	3	3
		Fludarabin (25 mg/m ² , i.v.)	3	3
		Fludarabin (25 mg/m ² , i.v.) - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	3	3
Lisocabtagen maraleucel		<i>HBV-, HCV- und HIV-Diagnostik</i>		
		HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1	1
		HCV-Antikörper EBM-Ziffer 32618)	1	1
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM-Ziffer 32575)	1	1
		<i>Lymphozytendepletion</i>		
		Cyclophosphamid (300 mg/m ² , i.v.)	3	3
		Cyclophosphamid (300 mg/m ² , i.v.) - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	3	3
		Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.)	3	3
		Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.) - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	3	3
		Glofitamab		<i>Prämedikation</i>
Intravenöses Glucocorticoid: Dexamethason (20 mg)	1			4
Orale Analgetika/Antipyretika: Paracetamol (500 – 1.000 mg)	1			13
Antihistaminikum: Diphenhydramin (50 mg) ^a	1			13
<i>Vorbehandlung</i>				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
		Obinutuzumab (1.000 mg)	1	1		
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) – Obinutuzumab	1	1		
		<i>Infusionstherapie Glofitamab</i>				
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511)	1	3		
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510)	1	10		
Loncastuximab Tesirin		1. Jahr				
		<i>Prämedikation</i>				
		Dexamethason (4 mg/Tag i.v.)	An 3 Tagen je 2x	104,4		
		<i>Infusionstherapie Loncastuximab Tesirin</i>				
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4		
		Folgejahr(e)				
		<i>Prämedikation</i>				
		Dexamethason (4 mg/Tag i.v.)	An 3 Tagen je 2x	104,4		
		<i>Infusionstherapie Loncastuximab Tesirin</i>				
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4		
alloSZT		<i>Induktionstherapie mit Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin (R-GDP): 2 - 3 Zyklen</i>				
		375 mg/m ² Rituximab (i.v.)	1	2 – 3		
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) – Rituximab	1	2 – 3		
		Gemcitabin 1.000 mg/m ² (i.v.)	2	4 – 6		
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100) - Gemcitabin	2	4 – 6		
		Dexamethason 40 mg (oral)	4	8 – 12		
		Cisplatin 75 mg/m ² (i.v.)	1	2 – 3		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Infusionstherapie (EBM 01511) – Cisplatin	1	2 – 3
		<i>Prämedikation für R-GDP</i>		
		Mannitol	Vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe: 1× pro Zyklus	2 – 3
		Natriumchlorid	Vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe: 1× pro Zyklus	2 – 3
		H1-Antihistaminikum: Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	1	2 – 3
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	1	2 – 3
		<i>ODER Induktionschemotherapie mit Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid (R-ICE): 2 – 3 Zyklen</i>		
		Rituximab 375 mg/m ² (i.v.)	1	2 – 3
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) – Rituximab	1	2 – 3
		Ifosfamid 5.000 mg/m ² (i.v.)	1	2 – 3
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) - Ifosfamid	1	2 – 3
		Mesna 1.000 mg/m ² (i.v.)	3x an Tag 2	6 – 9
		Carboplatin AUC = 5 (= 641,4 mg) – max. 800 mg (i.v.)	1	2 – 3
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Carboplatin	1	2 – 3
		Etoposid 100 mg/m ² (i.v.)	3	6 – 9
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100) – Etoposid	3	6 – 9
		<i>Prämedikation für R-ICE</i>		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		H1-Antihistaminikum: Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	1	2 – 3
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	1	2 – 3
		<i>ODER Induktionschemotherapie mit Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin (R-DHAP): 2 – 3 Zyklen</i>		
		Rituximab 375 mg/m ² (i.v.)	1	2 – 3
		Infusionstherapie (EBM- Ziffer 01510) - Rituximab	1	2 – 3
		Dexamethason 40 mg (oral)	4	8 – 12
		Cytarabin 2.000 mg/m ² (i.v.)	2	4 – 6
		Infusionstherapie (EBM- Ziffer 01510) – Cytarabin	2	4 – 6
		Cisplatin 100 mg/m ² (i.v.)	1	2 – 3
		Infusionstherapie (EBM- Ziffer 01510) – Cisplatin	1	2 – 3
		<i>Prämedikation für R-DHAP</i>		
		Mannitol	Vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe: 1× pro Zyklus	2 – 3
		Natriumchlorid	Vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe: 1× pro Zyklus	2 – 3
		H1-Antihistaminikum: Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	1	2 – 3
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	1	2 – 3

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		<i>HBV-Diagnostik vor Beginn einer Rituximab-Behandlung für R-GDP, R-ICE und R-DHAP</i>		
		HBsAg-Status (EBM-Ziffer 32781)	1	1
		HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1	1
<p>a: Antihistamine sind häufig in der Gruppe der Schlafmittel zu finden. Diphenhydramin ist ein Vertreter aus der Gruppe der Antihistamine und wurde aufgrund der Wirtschaftlichkeit ausgewählt.</p> <p>allo: Allogen; AUC: Area under the Curve; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DRG: Diagnosis Related Groups; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBc: Hepatitis B-Core; HBs: Hepatitis-B-Oberflächen; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: Intravenös; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; r/r: Rezidivierend oder refraktär; SZT: Stammzelltransplantation; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Tabelle 3-13: Sonstige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
ZVT				
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Polatuzumab Vedotin		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 × pro Zyklus	6
		Bendamustin		
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	2 × pro Zyklus	12
Rituximab				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 × pro Zyklus	6
Tafasitamab + Lenalidomid	Tafasitamab			
	1. Jahr			
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>Zyklus 1:</u> 5 × pro Zyklus <u>Zyklus 2 und 3:</u> 4 × pro Zyklus <u>Zyklus 4 – 13:</u> 2 × pro Zyklus		33
	Folgejahr(e)			
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2 × pro Zyklus		26
	Lenalidomid			
Keine sonstigen GKV-Leistungen				
Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel	Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid			
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	3		3
	Lymphozytendepletion: Fludarabin			
	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	3		3
Glofitamab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) - Glofitamab	<u>Zyklus 1:</u> 2 × <u>Zyklus 2 – 12:</u> 1 × pro Zyklus	13

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) - Obinutuzumab	1	1
Loncastuximab Tesirin	1. Jahr			
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 × pro Zyklus	17,4
	Folgejahr(e)			
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 × pro Zyklus	17,4
alloSZT		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 × pro Zyklus Für jedes der möglichen Induktionschemotherapie-regime	2 – 3
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	3 – 5 × pro Zyklus Entsprechend des Induktionschemotherapie-regimes: R-GDP: 3 × pro Zyklus R-ICE: 5 × pro Zyklus R-DHAP: 3 × pro Zyklus	6 – 15
<p>allo: Alloge; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; r/r: Rezidivierend oder refraktär; SZT: Stammzelltransplantation; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Ermittlung der zusätzlichen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe sowie im Falle der alloSZT der Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel herangezogen [1-8, 16-19] sowie die Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertungen von Lisocabtagen maraleucel, Loncastuximab Tesirin, Polatuzumab Vedotin und Axicabtagen-Ciloleucel im Anwendungsgebiet DLBCL [20-23]. Die Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer wurden Tabelle 3-8 entnommen. Für Kombinationstherapien wurden die zusätzlichen GKV-Leistungen pro Wirkstoff ermittelt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Für die Behandlung mit Epcoritamab wird für alle Patienten im 1. Zyklus eine Prämedikation zur Prophylaxe gegen ein CRS empfohlen. Im Rahmen dieser Prophylaxe wird Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder ein äquivalenter Wirkstoff vor jeder wöchentlichen Gabe von Epcoritamab sowie an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder Gabe verabreicht. Zusätzlich wird vor jeder wöchentlichen Gabe von Epcoritamab ein H1-Antihistaminikum (Clemastinfumarat oder ein äquivalenter Wirkstoff) und Paracetamol (650 – 1.000 mg oral) gegeben. In allen weiteren Zyklen wird die Corticosteroid-Prämedikation nur für Patienten empfohlen, die bei einer vorangegangenen Gabe von Epcoritamab ein CRS Grad 2 oder 3 hatten, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein CRS mehr auftritt [1]. Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten für die Prämedikation im 1. Zyklus wurde als H1-Antihistaminikum der Wirkstoff Clemastinfumarat herangezogen, der laut Fachinformation in einer Dosierung von 2 mg intravenös verabreicht wird [24]. Für die Gabe von Paracetamol wurden die Kosten für eine Dosierung von jeweils 1.000 mg berechnet, da für die in der Fachinformation von Epcoritamab aufgeführte untere Grenze der Dosierung von 650 mg keine geeigneten Wirkstärken von Paracetamol auf dem deutschen Markt verfügbar sind.

Gemäß Fachinformation sind Patienten nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines ICANS zu überwachen. Dafür sind die Patienten nach Verabreichung der ersten Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufzunehmen [1]. Die Kosten für diesen stationären Aufenthalt wurden anhand einer Fallpauschale aus dem DRG-Katalog berechnet.

Für Epcoritamab, das subkutan injiziert wird, fallen darüber hinaus keine sonstigen GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe zur Herstellung von parenteralen Lösungen an (Tabelle 3-13).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab

Vor einer Behandlung mit Rituximab ist laut Fachinformation ein Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV) angezeigt, das mindestens den Nachweis von Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B Surface Antigen, HBsAg) und Hepatitis B-Core (HBc)-Antikörpern umfassen soll [18]. Zudem erfolgt vor jeder Polatuzumab Vedotin-Infusion eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum [2]. Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten für die Prämedikation wurde als Antihistaminikum Dimetinden in der Dosierung 1 mg/10 kg herangezogen und als Antipyretikum Paracetamol. Für Letztes wurden die Kosten

für eine Dosierung von 500 mg sowie für eine Dosierung von 1.000 mg berechnet. Die Infusion von Polatuzumab Vedotin, Bendamustin und Rituximab soll nur unter Aufsicht durch erfahrene Ärzte erfolgen [2, 17, 18]. Die zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogenen Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffern ergeben sich aus der Dauer der Infusion (<https://ebm.kbv.de/>).

Tafasitamab + Lenalidomid

Vor einer Behandlung mit Lenalidomid ist laut Fachinformation ein Screening auf HBV angezeigt, das mindestens den Nachweis von HBsAg und HBc-Antikörpern umfassen soll [19]. Bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B fallen für die Diagnostik zudem der Nachweis von Hepatitis-B-Oberflächen (Hepatitis B Surface, HBs)-Antikörpern sowie die quantitative Bestimmung der HBV-Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid, DNA) zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an [25]. Zudem werden die Kosten für die Infusionstherapien mit Tafasitamab berechnet.

CAR-T-Zelltherapien: Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel

Im Vorfeld einer Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien (Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel) ist gemäß Fachinformation ein serologisches Screening auf HBV, HCV (Hepatitis-C-Virus) und HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) durchzuführen [4-6]. Hierzu werden die Kosten für den Nachweis von HBc- und HCV-Antikörpern sowie von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und dem HIV-p24-Antigen berechnet. Zudem wird vor der CAR-T-Zell-Gabe laut Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen. Hierfür soll ein Schema aus Fludarabin und Cyclophosphamid intravenös an drei Tagen vor der Infusion verabreicht werden [4-6]. Die Verabreichung von Cyclophosphamid und Fludarabin sollte nur unter Aufsicht durch erfahrene Ärzte erfolgen [26, 27]. Die zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogenen EBM-Ziffern ergeben sich aus der Dauer der Infusion (<https://ebm.kbv.de/>).

Glofitamab

Vor einer Behandlung mit Glofitamab soll eine Vorbehandlung mit Obinutuzumab erfolgen, um die zirkulierenden und lymphoiden B-Zellen zu verringern. Zudem erhalten die Patienten vor einer Behandlung mit Glofitamab eine Prämedikation, welche in den Zyklen 1 bis 3 ein intravenöses Glucocorticoid beinhaltet sowie vor jeder Gabe ein orales Analgetikum/Antipyretikum und ein Antihistaminikum [7]. Zur Berechnung der zusätzlichen Kosten wurde als Glucocorticoid Dexamethason, als Antihistaminikum Diphenhydramin und als Analgetikum/Antipyretikum Paracetamol in den Dosierungen 500 mg sowie 1.000 mg herangezogen. Zudem sollen Infusionen mit Glofitamab und Obinutuzumab nur unter Aufsicht von erfahrenem, medizinischem Fachpersonal angewendet werden [7, 28]. Die zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogenen EBM-Ziffern ergeben sich aus der Dauer der Infusion (<https://ebm.kbv.de/>).

Loncastuximab Tesirin

Vor einer Behandlung mit Loncastuximab Tesirin sollen Patienten zur Abmilderung toxischer Wirkungen mit Dexamethason vorbehandelt werden [8]. Zudem werden die Kosten für die Infusionstherapien mit Loncastuximab tesirin berechnet.

alloSZT

Bevor dem Patienten im Zuge einer alloSZT Spenderstammzellen übertragen werden, erfolgt eine zytostatische sowie eine immunsuppressive Vortherapie, auch Konditionierung genannt. Das Ziel hierbei ist zum einen die Zahl der Lymphomzellen zu verringern und gleichzeitig das Immunsystem zu supprimieren, um das Anwachsen der Spenderstammzellen zu ermöglichen [9]. Für eine solche Konditionierung kommen unter anderem die Chemotherapie-Regime Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin bzw. Carboplatin (R-GDP), R-ICE und R-DHAP infrage, welche für 2 – 3 jeweils 21-tägige Zyklen angewendet werden. Zudem erfolgt im Falle einer Konditionierung mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP eine Prämedikation einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum/Analgetikum. Außerdem wird zur Gewährleistung einer ausreichenden Hydrierung vor und nach der Cisplatin-Gabe bei einer Konditionierung mit R-GDP oder R-DHAP eine Natriumchloridlösung intravenös verabreicht. Eine eventuell notwendige forcierte Diurese nach Hydrierung kann durch die intravenöse Gabe einer Mannitollösung erzielt werden [29]. Vor einer Behandlung mit Rituximab, welche in allen beschriebenen Regimen erfolgt, ist laut Fachinformation ein Screening auf HBV angezeigt, das mindestens den Nachweis von HBsAg und HBc-Antikörpern umfassen soll [18]. Zudem werden die Kosten für die Infusionstherapien berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen

Für zytostatikahaltige Therapien bzw. Therapien mit monoklonalen Antikörpern, die intravenös verabreicht werden, fallen sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe zur Herstellung von parenteralen Lösungen an (Tabelle 3-13).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für eine Behandlung mit Epcoritamab</i>	
<i>Stationäre Krankenhausleistung Epcoritamab</i>	
Epcoritamab erste Volldosisinfusion (DRG R61H)	1.421,22 €
<i>Prämedikation Epcoritamab</i>	
Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)	1,18 €
H1-Antihistaminikum: Clemastinfumarat (2 mg i.v.)	3,06 €
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (1.000 mg oral)	0,58 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen für eine Behandlung mit Pola-BR	
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,29 € – 0,58 €
Dimetinden (1 mg/10 kg i.v.)	6,68 €
<i>Erhebung des HBV-Status vor einer Behandlung mit Rituximab</i>	
HBsAg-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
<i>Infusionstherapie</i>	
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) – Polatuzumab Vedotin	19,69 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100) – Bendamustin	8,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) – Rituximab	52,87 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für eine Behandlung mit CAR-T-Zellen	
<i>Erhebung des HBV- HCV- und HIV-Status vor einer Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel</i>	
HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
HCV-Antikörper (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €
<i>Lymphozytendepletion Axicabtagen-Ciloleucel</i>	
Cyclophosphamid (500 mg/m ² , i.v.)	24,40 €
Cyclophosphamid - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.)	222,90 €
Fludarabin - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
<i>Lymphozytendepletion Tisagenlecleucel</i>	
Cyclophosphamid (250 mg/m ² , i.v.)	19,31 €
Cyclophosphamid - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
Fludarabin (25 mg/m ² , i.v.)	111,45 €
Fludarabin - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
<i>Lymphozytendepletion Lisocabtagen maraleucel</i>	
Cyclophosphamid (300 mg/m ² , i.v.)	19,31 €
Cyclophosphamid - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.)	222,90 €
Fludarabin - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für eine Behandlung mit Tafasitamab + Lenalidomid	
<i>Erhebung des HBV-Status vor einer Behandlung mit Tafasitamab + Lenalidomid</i>	
HBsAg-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
HBs-Antikörper (EBM-Ziffer 32617)	5,50 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
Bestimmung HBV-DNA (EBM-Ziffer 32823)	89,50 €
<i>Infusionstherapie Tafasitamab</i>	
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510)	52,87 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	19,69 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für eine Behandlung mit Glofitamab	
<i>Prämedikation Glofitamab</i>	
Intravenöses Glucocorticoid: Dexamethason (20 mg)	7,20 €
Orale Analgetika/Antipyretika:Paracetamol (500 – 1.000 mg)	0,29 € – 0,58 €
Antihistaminikum: Diphenhydramin (50 mg)	0,18 €
<i>Vorbehandlung Glofitamab</i>	
Obinutuzumab (1.000 mg)	2.499,24 €
Obinutuzumab - Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511)	104,06 €
<i>Infusionstherapie Glofitamab</i>	
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511)	104,06 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510)	52,87 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für eine Behandlung mit Loncastuximab Tesirin	
<i>Prämedikation Loncastuximab Tesirin</i>	
Dexamethason (2x 4 mg/Tag i.v.)	0,62 €
<i>Infusionstherapie Loncastuximab Tesirin</i>	
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100)	8,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für eine Behandlung mit einer alloSZT	
<i>Induktionstherapie vor Beginn einer alloSZT</i>	
<i>HBV-Diagnostik vor Beginn einer Rituximab-Behandlung</i>	
HBsAg-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
<i>R-GDP</i>	
Rituximab (375 mg/m ² i.v.)	2.713,73 € (1. + 2. Zyklus) – 2.737,43 € (3. Zyklus)
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Rituximab	52,87 €
Gemcitabin (1.000 mg/m ² i.v.)	183,55 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100) - Gemcitabin	8,00 €
Dexamethason (40 mg oral)	3,98 € (für 3 Zyklen) – 4,43 € (für 2 Zyklen)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Cisplatin (75 mg/m ² i.v.)	112,61 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) - Cisplatin	104,06 €
Natriumchloridlösung (27g/Tag – 39,6 g/Tag)	10,90 € (27 g/Tag) – 18,15 € (39,6 g/Tag)
Mannitollösung (37,5 g i.v.)	9,60 €
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,29 € – 0,58 €
Dimetinden (1 mg/10 kg i.v.)	6,68 €
<i>R-ICE</i>	
Rituximab (375 mg/m ² i.v.)	2.713,73 € (1. + 2. Zyklus) – 2.737,43 € (3. Zyklus)
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Rituximab	52,87 €
Ifosfamid (5.000 mg/m ² i.v.)	335,74 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) - Ifosfamid	104,06 €
Mesna (1.000 mg/m ² i. v)	12,90 €
Carboplatin (AUC = 5 (=641,4 mg) - max. 800 mg i.v.)	315,39 € (Carboplatin AUC = 5) – 406,26 € (Carboplatin = 800 mg)
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Carboplatin	19,69 €
Etoposid (100 mg/m ² i.v.)	76,55 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100) - Etoposid	8,00 €
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,29 € - 0,58 €
Dimetinden (1 mg/10 kg i.v.)	6,68 €
<i>R-DHAP</i>	
Rituximab (375 mg/m ² i.v.)	2.713,73 € (1. + 2. Zyklus) – 2.737,43 € (3. Zyklus)
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Rituximab	52,87 €
Dexamethason (40 mg oral)	3,98 € (für 3 Zyklen) – 4,43 € (für 2 Zyklen)
Cytarabin 2.000 mg/m ² (i.v.)	143,88 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Cytarabin	52,87 €
Cisplatin 100 mg/m ² (i.v.)	142,98 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Cisplatin	52,87 €
Natriumchloridlösung (27g/Tag – 39,6 g/Tag)	10,90 € (27 g/Tag) – 18,15 € (39,6 g/Tag)
Mannitollösung (37,5 g i.v.)	9,60 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,29 € – 0,58 €
Dimetinden (1 mg/10 kg i.v.)	6,68 €
Allo: Allogen; AUC: Area under the Curve; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DRG: Diagnosis Related Groups; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Oberflächen; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: Intravenös, Pola-BR: Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; SZT: Stammzelltransplantation	

Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung bzw. einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-16: Herleitung der Kosten für Medikation im Rahmen zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
<i>Prämedikation Epcoritamab</i>			
Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)			1,18 €
PREDNISOLON AL 50 mg Tabletten			
50 × 50 mg 31,44 € ^c	29,44 € (31,44 € - 2,00 €)	0,59 €	
Clemastinfumarat (2 mg i.v.)			3,06 €
TAVEGIL Injektionslösung 2 mg/2 ml Ampullen			
5 × 2 mg 20,15 €	15,28 € (20,15 € - 3,86 € - 1,01 €)	3,06 €	
Paracetamol (1.000 mg oral)			0,58 €
PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^c	2,91 € (2,96 € - 0,05 €)	0,29 €	
<i>Prämedikation Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>			
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral) entspricht 1 – 2 Tabletten à 500 mg			0,29 € – 0,58 €
PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
10 × 500 mg 2,96 € ^c	2,91 € (2,96 € - 0,05 €)	0,29 €	
Dimetinden (1 mg/10 kg i.v.): 7,77 mg ^b entspricht 2 Ampullen à 4 mg			6,68 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslsg.			
5 × 4 mg 23,72 €	16,70 € (23,72 € - 5,02 € - 2,00 €)	3,34 €	
<i>Lymphozytendepletion Axicabtagen-Ciloleucel</i>			
Cyclophosphamid (500 mg/m ² , i.v.): 955 mg ^b , entspricht 2 Durchstechflaschen pro Gabe			24,40 €
ENDOXAN 500 mg Pulver z. H. e. Injekt.-Lsg.			
6 × 500 mg 84,44	73,19 € (84,44 € - 9,25 € - 2,00 €)	12,20 €	
Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.): 57,3 mg ^b , entspricht 2 Durchstechflaschen pro Gabe			222,90 €
FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konz. z. H. e. Inj./Inf. L.			
1 × 50 mg 118,54 €	111,45 € (118,54 € - 5,09 € - 2,00 €)	111,45 €	
<i>Lymphozytendepletion Tisagenlecleucel</i>			
Cyclophosphamid (250 mg/m ² , i.v.) 477,5 mg ^b , entspricht 3 Durchstechflaschen pro Gabe			19,31 €
ENDOXAN 200 mg Pulver z. H. e. Injekt.-Lsg.			
10 × 200 mg 69,60 €	64,37 € (69,60 € - 3,23 € - 2,00 €)	6,44 €	
Fludarabin (25 mg/m ² , i.v.): 47,8 mg ^b , entspricht 1 Durchstechflasche pro Gabe			111,45 €
FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konz. z. H. e. Inj./Inf. L.			
1 × 50 mg 118,54 €	111,45 € (118,54 € - 5,09 € - 2,00 €)	111,45 €	
<i>Lymphozytendepletion Lisocabtagen maraleucel</i>			
Cyclophosphamid (300 mg/m ² , i.v.): 573 mg ^b , entspricht 3 Durchstechflaschen pro Gabe			19,31 €
ENDOXAN 200 mg Pulver z. H. e. Injekt.-Lsg.			
10 × 200 mg 69,60 €	64,37 € (69,60 € - 3,23 € - 2,00 €)	6,44 €	
Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.): 57,3 mg ^b , entspricht 2 Durchstechflaschen pro Gabe			222,90 €
FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konz. z. H. e. Inj./Inf. L.			
1 × 50 mg 118,54 €	111,45 € (118,54 € - 5,09 € - 2,00 €)	111,45 €	
<i>Prämedikation Glofitamab</i>			

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
Dexamethason (20 mg) entspricht 5 Ampullen			7,20 €
DEXAMETHASON acis 4 mg Injektionslg.Ampullen			
10 × 4 mg 16,92 € ^c	14,44 € (16,92 € - 0,48 € - 2,00 €)	1,44 €	
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral) entspricht 1 – 2 Tabletten à 500 mg			0,29 € – 0,58 €
PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^c	2,91 € (2,96 € - 0,05 €)	0,29 €	
Diphenhydramin (50 mg) entspricht 1 Tablette à 50 mg			0,18 €
BETADORM D Tabletten			
20 × 50 mg 4,51 € ^c	3,51 € (4,51 € - 0,77 € - 0,23 €)	0,18 €	
<i>Vorbehandlung Glofitamab</i>			
Obinutuzumab (1000 mg)			2.499,24 €
GAZYVARO 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat			
1 × 1.000 mg 2.649,25 €	2.499,24 € (2.649,25 € - 148,01 € - 2,00 €)	2.499,24 €	
<i>Prämedikation Loncastuximab Tesirin</i>			
Dexamethason (2x 4 mg/Tag) entspricht 1 Ampulle pro Gabe			0,62 €
DEXAFLAM inject. 4 mg Amp.			
100 × 4 mg 71,84 €	62,18 € (71,84 € - 7,66 € - 2,00 €)	0,62 €	
<i>Induktionstherapie vor einer alloSZT</i>			
<i>R-GDP</i>			
Rituximab (375 mg/m ² i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus): 716,3 mg ^b entspricht 1 Durchstechflasche à 500 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg			1. + 2. Zyklus: 1.691,16 € + 3 × 340,86 € = 2.713,73 €
TRUXIMA 500 mg Konz. z. H. e. Infusionslösung			
1 × 500 mg 1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)	1.691,16 €	
TRUXIMA 100 mg Konz. z. H. e. Infusionslösung			3. Zyklus: 1.691,16 € + 2 × 340,86 € + 1 × 364,55 € = 2.737,43 €
2 × 100 mg 717,21 €	681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)	340,86 €	
RUXIENCENCE 100 mg Konz. z. H. e. Infusionslösung (zusätzlich bei Anwendung für 3 Zyklen)			
1 × 100 mg 387,37 €	364,55 € (387,37 € - 20,82 € - 2,00 €)	364,55 €	
Gemcitabin (1.000 mg/m ² i.v. and Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus): 1.910,0 mg ^b entspricht 1 Durchstechflasche à 2.000 mg			183,55 €

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
GEMCITABIN HEXAL 40 mg/ml 2000mg Konz. z. H. e. Inf. L.			
1 × 2.000 mg 194,23 €	185,55 € (194,23 € - 8,68 € - 2,00 €)	183,55 €	
Dexamethason (40 mg oral an den Tagen 1-4 eines 21-Tage-Zyklus)			4,43 €
DEXAMETHASON TAD 40 mg Tabletten (bei Anwendung für 2 Zyklen)			
10 × 40 mg 46,29 € ^c	44,29 € (46,29 € - 2,00 €)	4,43 €	
DEXAMETHASON TAD 40 mg Tabletten (bei Anwendung für 3 Zyklen)			3,98 €
20 × 40 mg 81,59 € ^c	79,59 € (81,59 € - 2,00 €)	3,98 €	
Cisplatin (75 mg/m ² i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus): 143,3 mg ^b entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg			112,61 €
CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslsg.-Konzentrat			
1 × 100 mg 76,59 €	71,49 € (76,59 € - 3,10 € - 2,00 €)	71,49 €	
CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat			
1 × 50 mg 47,73 €	41,12 € (47,73 € - 4,61 € - 2,00 €)	41,12 €	
Prämedikation für R-GDP			
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral) entspricht 1 – 2 Tabletten à 500 mg			0,29 € (für 500 mg) – 0,58 € (für 1.000 mg)
PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^c	2,91 € (2,96 € - 0,05 €)	0,29 €	
Dimetinden (1 mg/10 kg i.v.): 7,77 mg ^b entspricht 2 Ampullen à 4 mg			6,68 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslsg.			
5 × 4 mg 23,72 €	16,70 € (23,72 € - 5,02 € - 2,00 €)	3,34 €	
Mannitol Intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitol- lösung 10 %)			9,60 €
MANNIT 10 % Serag Inf. Lsg			
10 × 500 mg 105,54 €	96,00 € (105,54 € - 4,26 € - 5,28 €)	9,60 €	
Natriumchloridlösung 27 g/Tag oder 39,6 g/Tag (entspricht 3 – 4,4 l 0,9 % NaCl- Lösung/Tag)			10,90 € (27 g/Tag) – 18,15 € (39,6 g/Tag)
ISOTONISCHE NaCl 0,9 % DELTAMEDICA Inf-Lsg Glasfl. (3 – 5 Einheiten/ Behandlung)			
6 × 9.000 mg 25,09 €	21,79 € (25,09 € - 2,05 € - 1,25 €)	3,63 €	

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
ISOTONISCHE Natriumchloridlösung DEMO P Inf.-Lsg. (zusätzlich bei 3 Zyklen)			
10 × 9.000 mg 35,47 €	32,58 € (35,47 € - 1,12 € - 1,77 €)	3,26 €	
<i>R-ICE</i>			
Rituximab (375 mg/m ² i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus): 716,3 mg ^b entspricht 1 Durchstechbeutel à 500 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg			1. + 2. Zyklus: 1.691,16 € + 3 × 340,86 € = 2.713,73 €
TRUXIMA 500 mg Konz. z. H. e. Infusionslösung			
1 × 500 mg 1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)	1.691,16 €	
TRUXIMA 100 mg Konz. z. H. e. Infusionslösung			3. Zyklus: 1.691,16 € + 2 × 340,86 € + 1 × 364,55 € = 2.737,43 €
2 × 100 mg 717,21 €			
681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)			
RUXIENCEN 100 mg Konz. z. H. e. Infusionslösung (zusätzlich bei Anwendung für 3 Zyklen)			
1 × 100 mg 387,37 €	364,55 € (387,37 € - 20,82 € - 2,00 €)	364,55 €	
Ifosfamid (5.000 mg/m ² i.v. an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus): 9.550,0 mg ^b entspricht 2 Durchstechflaschen à 5.000 mg			335,74 €
IFO-cell 5 g Konzentrat z. H. e. Infusionslösung			
1 × 5.000 mg 177,77 €	167,87 € (177,77 € - 7,90 € - 2,00 €)	167,87 €	
Mesna (1.000 mg/m ² i.v. 3x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus): 1.910,0 mg entspricht 5 Ampullen à 400 mg			12,90 €
UROMITEXAN 400 mg Ampullen			
50 × 400 mg 148,19 €	128,86 € (148,19 € - 17,33 € - 2,00 €)	2,58 €	
Carboplatin AUC = 5 (=641,4 mg) - max. 800 mg (i.v.) an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus			Carboplatin AUC = 5: 315,39 € 800 mg Carboplatin: 406,26 €
CARBOPLATIN Accord 10 mg/ml 600 mg Inf.-Lsg.-Konz.			
1 × 600 mg 300,84 €	285,10 € (300,84 € - 13,74 € - 2,00 €)	285,10 €	
CARBOPLATIN GRY 10 mg/ml Konz. z. Herst. e. Inf.-Lsg.			
1 × 50 mg 33,33 €	30,29 € (33,33 € - 1,04 € - 2,00 €)	30,29 €	
Etoposid 100 mg/m ² (i.v.) an den Tagen 1-3 eines 21-Tage-Zyklus: 191,0 mg ^b entspricht 1 Durchstechflasche à 200 mg			76,55 €
ETOPOSID 200 mg HEXAL Infusionslsg.-Konzentrat			
1 × 200 mg 81,90 €	76,55 € (81,90 € - 3,35 € - 2,00 €)	76,55 €	
Prämedikation für R-ICE			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral) entspricht 1 – 2 Tabletten à 500 mg			0,29 € (für 500 mg) – 0,58 € (für 1.000 mg)
PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^c	2,91 € (2,96 € - 0,05 €)	0,29 €	
Dimetinden (1 mg/10 kg i.v.): 7,77 mg ^b entspricht 2 Ampullen à 4 mg			6,68 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslsg.			
5 × 4 mg 23,72 €	16,70 € (23,72 € - 5,02 € - 2,00 €)	3,34 €	
<i>R-DHAP</i>			
Rituximab (375 mg/m ² (i.v.) an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus): 716,3 mg ^b entspricht 1 Durchstechflasche à 500 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg			1. + 2. Zyklus: 1.691,16 € + 3 × 340,86 € = 2.713,73 €
TRUXIMA 500 mg Konz. z. H. e. Infusionslösung			
1 × 500 mg 1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)	1.691,16 €	
TRUXIMA 100 mg Konz. z. H. e. Infusionslösung			3. Zyklus: 1.691,16 € + 2 × 340,86 € + 1 × 364,55 € = 2.737,43 €
2 × 100 mg 717,21 €	681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)	340,86 €	
RUXIENCENCE 100 mg Konz. z. H. e. Infusionslösung (zusätzlich bei Anwendung für 3 Zyklen)			
1 × 100 mg 387,37 €	364,55 € (387,37 € - 20,82 € - 2,00 €)	364,55 €	
Dexamethason 40 mg (oral) an den Tagen 1 – 4 eines 21-Tage-Zyklus			4,43 €
DEXAMETHASON TAD 40 mg Tabletten (bei Anwendung für 2 Zyklen)			
10 × 40 mg 46,29 € ^c	44,29 € (46,29 € - 2,00 €)	4,43 €	
DEXAMETHASON TAD 40 mg Tabletten (bei Anwendung für 3 Zyklen)			3,98 €
20 × 40 mg 81,59 €	79,59 € (81,59 € - 2,00 €)	3,98 €	
Cytarabin 2.000 mg/m ² (i.v.) 2x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus: 3820,0 mg ^b entspricht 2 Durchstechflaschen à 2000 mg			143,88 €
CYTARABIN Accord 100 mg/ml 2000 mg Inj./-Inf.-Lsg.			
1 × 2.000 mg 77,06 €	71,94 € (77,06 € - 3,12 € - 2,00 €)	71,94 €	
Cisplatin 100 mg/m ² (i.v.) an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus: 191,0 mg ^b entspricht 2 Durchstechflaschen à 100 mg			142,98 €
CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslsg.-Konz.			
1 × 100 mg 76,59 €	71,49 € (76,59 € - 3,10 € - 2,00 €)	71,49 €	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
Prämedikation für R-DHAP			
Paracetamol (500-1.000 mg oral) entspricht 1-2 Tabletten à 500 mg			0,29 € – 0,58 €
PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^c	2,91 € (2,96 € - 0,05 €)	0,29 €	
Dimetinden (1 mg/10 kg i.v.): 7,77 mg ^b entspricht 2 Ampullen à 4 mg			6,68 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslsg.			
5 × 4 mg 23,72 €	16,70 € (23,72 € - 5,02 € - 2,00 €)	3,34 €	
Mannitol Intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml Mannitol- lösung 10 %)			9,60 €
MANNIT 10 % Serag Inf. Lsg			
10 × 500 mg 105,54 €	96,00 € (105,54 € - 4,26 € - 5,28 €)	9,60 €	
Natriumchloridlösung 27 g/Tag oder 39,6 g/Tag (entspricht 3 – 4,4 l 0,9 % NaCl- Lösung/Tag)			10,90 € (27 g/Tag) – 18,15 € (39,6 g/Tag)
ISOTONISCHE NaCl 0,9 % DELTAMEDICA Inf.-Lsg Glasfl. (3-5 Einheiten/ Behandlung)			
6 × 9.000 mg 25,09 €	21,79 € (25,09 € - 2,05 € - 1,25 €)	3,63 €	
ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung DEMO P Inf.-Lsg.(zusätzlich bei 3 Zyklen)			
10 × 9.000 mg 35,47 €	32,58 € (35,47 € - 1,12 € - 1,77 €)	3,26 €	
<p>a: Kosten abzüglich gesetzlich anfallender Abschläge gemäß § 130a SGB V (soweit zutreffend) und Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V</p> <p>b: Für einen Standardpatienten wird ein KG von 77,7 kg und eine KOF von 1,91 m² angenommen (siehe Abschnitt 3.3.2).</p> <p>c: Festbetrag</p> <p>allo: Allogen; AUC: Area under the Curve; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; NaCl: Natriumchlorid; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; SGB: Sozialgesetzbuch; SZT: Stammzelltransplantation</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2024)</p>			

Die Kosten für die HBV-, HCV- und HIV-Diagnostik wurden dem EBM in der Fassung vom 01. Oktober 2024 entnommen. Die Herleitung der Kosten für die Lymphozytendepletion im Rahmen von CAR-T-Zelltherapien sowie weiterer Prämedikation des zu bewertenden Arzneimittels sowie der ZVT ist in Tabelle 3-16 beschrieben. Für die Prämedikation wurden die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte aus der Lauer-Taxe online (Stand 15. Oktober 2024) entnommen.

Die aktuellen Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung bzw. einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern im Rahmen der sonstigen notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel, der ZVT und relevanten Prämedikationen/Vorbehandlungen wurden dem Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Polatumab Vedotin im Anwendungsgebiet DLBCL entnommen [20].

Zur Berechnung der Kosten für die stationäre Überwachung von Patienten für 24 Stunden nach Verabreichung der Dosis von 48 mg Epcoritamab in Zyklus 1 an Tag 15 wird die DRG R61H – „Lymphom und nicht akute Leukämie ohne bestimmte komplizierende Faktoren, ohne äußerst schwere Komplikationen oder Komorbiditäten, ohne komplexe Diagnose, ohne komplizierende Prozedur, Alter > 15 Jahre“ – herangezogen. Anhand des Fallpauschalenkatalogs 2024 lässt sich, bei einem Bundesbasisfallwert 2024 von 4.210,59 € und einem Pflegeentgeltwert von 250,00 € [11, 13], ein DRG-Entgelt von 2.532,82 € berechnen [12]. Da die untere Grenzverweildauer der DRG R61H bei 2 Tagen liegt, ist aufgrund der empfohlenen Dauer des stationären Aufenthalts von 24 Stunden ein Abschlag von 1.111,60 € abzuziehen. Es verbleiben somit 1.421,22 € zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die stationäre Überwachung der Patienten.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Epcoritamab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr	
		<i>Prämedikation (1. Zyklus)</i>	
		Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)	18,84 €
		H1-Antihistaminikum: Clemastinfumarat (2 mg i.v.)	12,22 €
		Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (1.000 mg oral)	2,33 €
		<i>Stationäre Krankenhausleistung</i>	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Epcoritamab erste Volldosisinfusion (DRG R61H)	1.421,22 €
		Gesamt	1.454,61 €
		Folgejahr(e)	
		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	
ZVT			
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Polatuzumab Vedotin	
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	600,00 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Polatuzumab vedotin	118,14 €
		Bendamustin	
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	1.200,00 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100) - Bendamustin	96,00 €
		Rituximab	
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	600,00 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Rituximab	317,22 €
		HBV-Diagnostik	
		Nachweis von HBsAg (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
		HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
		Prämedikation	
		H1-Antihistaminikum: Dimetinden (1 mg/10 kg, i.v.)	40,08 €
		Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	1,75 € – 3,49 €
		Gesamt	2.984,59 € – 2.986,33 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		
Tafasitamab + Lenalidomid		Tafasitamab			
		1. Jahr			
		HBsAg-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €		
		HBs-Antikörper (EBM-Ziffer 32617)	5,50 €		
		HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €		
		Bestimmung HBV-DNA (EBM-Ziffer 32823)	89,50 €		
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Tafasitamab	52,87 €		
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Tafasitamab	630,08 €		
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.300,00 €		
		Gesamt	4.089,35 €		
		Folgejahr(e)			
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Tafasitamab	511,94 €		
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.600,00 €		
		Gesamt	3.111,94 €		
		Axicabtagen-Ciloleucel		HBV-, HCV- und HIV-Diagnostik	
				HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
HCV-Antikörper (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €				
Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €				
Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid (500 mg/m ² , i.v.)	73,19 €				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	300,00 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	59,07 €
		Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.)	668,70 €
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	300,00 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	59,07 €
		Gesamt	1.480,18 €
Tisagenlecleucel		HBV-, HCV- und HIV-Diagnostik	
		HbC-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
		HCV-Antikörper (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €
		Lymphozytendepletion	
		Cyclophosphamid (250 mg/m ² , i.v.)	57,93 €
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	300,00 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	59,07 €
		Fludarabin (25 mg/m ² , i.v.)	334,35 €
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	300,00 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	59,07 €
		Gesamt	1.130,57 €
	Lisocabtagen maraleucel		HBV-, HCV- und HIV-Diagnostik
		HbC-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
		HCV-Antikörper (GOP 32618)	9,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (GOP 32575)	4,45 €
		Lymphozytendepletion	
		Cyclophosphamid (300 mg/m ² , i.v.)	57,93 €
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	300,00 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Cyclophosphamid	59,07 €
		Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.)	668,70 €
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe)	300,00 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Fludarabin	59,07 €
		Gesamt	1.464,92 €
		Glofitamab	
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) - Glofitamab	312,18 €		
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Glofitamab	528,70 €		
Prämedikation			
Dexamethason (20 mg)	28,88 €		
Paracetamol (500 mg - 1000 mg)	3,78 € – 7,57 €		
Diphenhydramin (50 mg)	2,28 €		
Vorbehandlung			
Obinutuzumab (1000 mg)	2.499,24 €		
Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) - Obinutuzumab	100,00 €		
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) - Obinutuzumab	104,06 €		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Gesamt	4.879,12 € – 4.882,91 €
Loncastuximab Tesirin		1. Jahr und Folgejahr(e)	
		Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.740,00 €
		Dexamethason (4 mg/Tag)	64,92 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100) - Loncastuximab	139,20 €
		Gesamt	1.944,12 €
		alloSZT	
HBsAg-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €		
HBe-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €		
Rituximab (375 mg/m ² i. v.)	5.427,45 € (2 Zyklen) – 8.164,87 € (3 Zyklen)		
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) - Rituximab	200,00 € (2 Zyklen) – 300,00 € (3 Zyklen)		
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Rituximab	105,74 € (2 Zyklen) – 158,61 € (3 Zyklen)		
Gemcitabin (1.000 mg/m ² i.v.)	734,20 € (2 Zyklen) – 1.101,30 € (3 Zyklen)		
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) - Gemcitabin	400,00 € (2 Zyklen) – 600,00 € (3 Zyklen)		
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100) - Gemcitabin	32,00 € (2 Zyklen) – 48,00 € (3 Zyklen)		
Dexamethason (40 mg oral)	44,29 € (für 2 Zyklen) – 79,59 € (für 3 Zyklen)		
Cisplatin (75 mg/m ² i.v.)	225,22 € (für 2 Zyklen) – 337,83 € (für 3 Zyklen)		
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) - Cisplatin	200,00 € (2 Zyklen) – 300,00 € (3 Zyklen)		
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) - Cisplatin	208,12 € (2 Zyklen) – 312,18 € (3 Zyklen)		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
		Natriumchloridlösung	21,79 € (2 Zyklen) – 50,74 € (3 Zyklen)	
		Mannitollösung	19,20 € (2 Zyklen) – 28,80 € (3 Zyklen)	
		Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,58 € – 1,75 €	
		Dimetinden (1 mg/10 kg i.v.)	13,36 € – 20,04 €	
		Gesamt	7.643,35 € (2 Zyklen) – 11.515,11 € (3 Zyklen)	
		ODER R-ICE 2 – 3 Zyklen		
		HBsAg-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €	
		HBc Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €	
		Rituximab (375 mg/m ² i.v.)	5.427,45 € (2 Zyklen) – 8.164,87 € (3 Zyklen)	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) - Rituximab	200,00 € (2 Zyklen) – 300,00 € (3 Zyklen)	
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Rituximab	105,74 € (2 Zyklen) – 158,61 € (3 Zyklen)	
		Ifosfamid (5.000 mg/m ² i.v.)	671,48 € (2 Zyklen) – 1.007,22 € (3 Zyklen)	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) - Ifosfamid	200,00 € (2 Zyklen) – 300,00 € (3 Zyklen)	
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) - Ifosfamid	208,12 € (2 Zyklen) – 312,18 € (3 Zyklen)	
		Mesna (1.000 mg/m ² i. v)	128,86 €	
		Carboplatin (AUC = 5 (=641,4 mg) - max. 800 mg i.v.)	630,78 € (2 Zyklen inkl. Carboplatin à AUC = 5) – 1.218,78 € (3 Zyklen inkl. Carboplatin = 800 mg)	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung - Carboplatin	200,00 € (2 Zyklen) – 300,00 € (3 Zyklen)	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Carboplatin	39,38 € (2 Zyklen) – 59,07 € (3 Zyklen)	
		Etoposid (100 mg/m ² i.v.)	459,30 € (2 Zyklen) – 688,95 € (3 Zyklen)	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) - Etoposid	600,00 € (2 Zyklen) – 900,00 € (3 Zyklen)	
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100) - Etoposid	48,00 € (2 Zyklen) – 72,00 € (3 Zyklen)	
		Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,58 € – 1,75 €	
		Dimetinden (1 mg/10 kg i.v.)	13,36 € – 20,04 €	
		Gesamt	8.944,45 € (2 Zyklen inkl. Carboplatin à AUC = 5) – 13.643,73 € (3 Zyklen inkl. Carboplatin = 800 mg)	
		ODER R-DHAP 2 – 3 Zyklen		
		HbsAg-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €	
		HBc Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €	
		Rituximab (375 mg/m ² i.v.)	5.427,45 € (2 Zyklen) – 8.164,87 € (3 Zyklen)	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) - Rituximab	200,00 € (2 Zyklen) – 300,00 € (3 Zyklen)	
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Rituximab	105,74 € (2 Zyklen) – 158,61 € (3 Zyklen)	
		Dexamethason (40 mg oral)	44,29 € (für 2 Zyklen) – 79,59 € (für 3 Zyklen)	
		Cytarabin 2.000 mg/m ² (i.v.)	575,52 € (für 2 Zyklen) – 863,28 € (für 3 Zyklen)	
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Cytarabin	211,48 € (2 Zyklen) – 317,22 € (3 Zyklen)	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) - Cytarabin	400,00 € (2 Zyklen) – 600,00 € (3 Zyklen)	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Cisplatin 100 mg/m ² (i.v.)	285,96 € (2 Zyklen) – 428,94 € (3 Zyklen)
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) - Cisplatin	200,00 € (2 Zyklen) – 300,00 € (3 Zyklen)
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Cisplatin	105,74 € (2 Zyklen) – 158,61 € (3 Zyklen)
		Natriumchloridlösung	21,79 € (2 Zyklen) – 50,74 € (3 Zyklen)
		Mannitollösung	19,20 € (2 Zyklen) – 28,80 € (3 Zyklen)
		Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,58 € – 1,75 €
		Dimetinden (1 mg/10 kg i.v.)	13,36 € – 20,04 €
		Gesamt	7.622,51 € (2 Zyklen) – 11.483,85 € (3 Zyklen)
		Gesamtspanne Induktionstherapie-Regime	7.622,51 € – 13.643,73 €
<p>allo: Allogen; AUC: Area under the Curve; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DNA: Deoxyribonukleinsäure; DRG: Diagnosis Related Groups; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Oberflächen; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: Intravenös; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid r/r: Rezidivierend oder refraktär; SZT: Stammzelltransplantation; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Epcoritamab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr			
		205.873,58 €	1.454,61 €	-	207.328,19 €
		Folgejahr(e)			
		102.254,88 €	-	-	102.254,88 €
ZVT					
Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	86.287,81 €	584,59 - 586,33 €	2.400 €	89.272,40 € - 89.274,14 €
Tafasitamab + Lenalidomid		1. Jahr			
		102.244,83 €	789,35 €	3.300,00 €	106.334,18 €
		Folgejahr(e)			
		80.193,10 €	511,94 €	2.600,00 €	83.305,04 €
Axicabtagen-Ciloleucel		272.000,00 €	880,18 €	600,00 €	273.480,18 €
Tisagenlecleucel		239.000,00 €	530,57 €	600,00 €	240.130,57 €
Lisocabtagen maraleucel		233.750,00 €	864,92 €	600,00 €	235.214,92 €
Glofitamab		155.149,57 €	3.479,12 € - 3.482,91 €	1.400,00 €	160.028,69 € - 160.032,48 €
Loncastuximab Tesirin		1. Jahr			
		140.654,85 €	204,12 €	1.740,00 €	142.598,97 €
		Folgejahr(e)			
		126.154,35 €	204,12 €	1.740,00 €	128.098,47 €
alloSZT		57.338,47 € - 167.516,17 €	6.822,51 € - 11.843,73 €	800,00 € - 1.800,00 €	64.960,98 € - 181.159,90 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil

Für Patienten mit einem r/r DLBCL nach Versagen von mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie gibt es keine Standardtherapie und für die verfügbaren Therapieoptionen liegt größtenteils nur eingeschränkte Evidenz vor. Entsprechend erfolgt die Wahl der Therapie für diese Patienten unter Berücksichtigung von individuellen Faktoren [30]. Gleichzeitig stehen vermehrt neue innovative Therapien wie etwa CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper und andere zielgerichtete Wirkstoffe zur Verfügung [30, 31]. Aufgrund des somit dynamischen Marktumfeldes kann der Versorgungsanteil von Epcoritamab im Anwendungsgebiet und dessen Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht abgeschätzt werden.

Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Epcoritamab innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Patienten mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels [1].

Therapieabbrüche

Daten der Phase-I/II-Zulassungsstudie GCT3013-01 ist zu entnehmen, dass sich Abbrüche einer Therapie mit Epcoritamab vorrangig in einer Progression der Erkrankung begründen. Etwa 16 % der Therapieabbrüche waren auf unerwünschte Ereignisse zurückzuführen (Modul 4 A).

Ambulante versus stationäre Behandlungsanteile

Es wird davon ausgegangen, dass Epcoritamab fast vollständig im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nicht zwischen einer ambulanten und stationären Versorgung unterschieden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten der Zielpopulation eine Therapie mit Epcoritamab erhalten werden. Eine Berechnung der Jahrestherapiekosten unter Heranziehen aller Patienten in der Zielpopulation von Epcoritamab wäre entsprechend mit einer Überschätzung der Kosten verbunden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Berechnung der Kosten für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Epcoritamab wurde die Fachinformation herangezogen. Die Berechnung der Kosten erfolgte in Microsoft Excel [14].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly[®] 4 mg/0,8 ml Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: August 2024.
2. Roche Registration GmbH. Fachinformation Polivy[®] (Polatuzumab Vedotin). Stand: Mai 2022.
3. Incyte Biosciences Distribution B. V. Fachinformation MINJUVI[®] 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Tafasitamab). Stand: September 2024.
4. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta[®] (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Juli 2024.
5. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah[®] $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: August 2024.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation BREYANZI[®] $1,1 - 70 \times 10^6$ Zellen/ml / $1,1 - 70 \times 10^6$ Zellen/ml Infusionsdispersion (Lisocabtagen maraleucel). Stand: August 2024.
7. Roche Registration GmbH. Fachinformation Columvi[®] (Glofitamab). Stand: September 2024.
8. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation Zynlonta[®] (Loncastuximab tesirin). Stand: November 2023.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6289/2020-01-16_KHMe-RL_SZT-Non-Hodgin_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.10.2024]
10. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Mikrozensus 2021). 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 25.10.2024]
11. 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. 2024. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/khentgg/KHEntgG.pdf>. [Zugriff am: 25.10.2024]

12. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). 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. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2024/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20242>. [Zugriff am: 04.09.2024]
13. GKV-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. 2024. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2024.pdf. [Zugriff am: 04.09.2024]
14. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Preiskalkulation Dossier Epcoritamab DLBCL (Stand Lauer-Taxe: 15.10.2024). 2024.
15. Universitätsmedizin Berlin (Charité). Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) und der Bundespflegesatzverordnung (BPflV) sowie Unterrichtung der Patientinnen und Patienten gemäß § 8 KHEntgG / § 8 BPflV. 2024.
16. 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-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 21. Dezember 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.10.2024]
17. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin). Stand: Juni 2024.
18. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab). Stand: August 2023.
19. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln. Stand: März 2024.
20. 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). 20. Juni 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6668/2024-06-20-AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-1012.pdf. [Zugriff am: 22.10.2024]
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): Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach

- ≥ 2 Vortherapien). 6. April 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5950/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_BAnz.pdf. [Zugriff am: 22.10.2024]
22. 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). Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien). 21. Dezember 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6348/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-953_BAnz.pdf. [Zugriff am: 22.10.2024]
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) Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). 2. November 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6260/2023-11-02_AM-RL-XII_Loncastuximab-tesirin_D-936_BAnz.pdf. [Zugriff am: 22.10.2024]
24. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Tavegil® Injektionslösung 2 mg/2 ml (Clemastinfumarat). Stand: Januar 2021.
25. 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): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8325/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_TrG.pdf. [Zugriff am: 25.10.2024]
26. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: April 2024.
27. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions /Infusionslösung, Stand: März 2019.
28. Roche Registration GmbH. Fachinformation Gazyvaro® (Obinutuzumab), Stand: September 2024.
29. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2023.
30. Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, et al. Onkopedia Leitlinie der DGHO, OeGHO, SGHSSH und SSMO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom – Leitlinie, Stand: Januar 2024.
31. Gonzalez Barca E. Role of Bispecific Antibodies in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the CART Era. *Front Immunol.* 2022;13:909008.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Epcoritamab entnommen [1]:

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 3-19 beschrieben, zu verabreichen.

Tabelle 3-19: 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 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-20: 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 bis 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 3a • 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 (PCP) 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 3-21 einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden.

Tabelle 3-21: Leitlinie für die CRS-Einstufung und –Behandlung

Grad^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
Grad 1 <ul style="list-style-type: none"> • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C) 	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason ^b kann angewendet werden. Bei fortgeschrittenem Alter, hoher Tumorlast, zirkulierenden Tumorzellen, Antipyretika-refraktärem Fieber: <ul style="list-style-type: none"> • eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d sollte erwogen werden. Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-22	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
<p>Grad 2</p> <ul style="list-style-type: none"> Fieber (Körpertemperatur $\geq 38\text{ °C}$) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert <p>und/oder</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate^c mittels Nasenkanüle oder Blow-by erfordert 	<p>Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr</p> <p>Dexamethason^b sollte erwogen werden.</p> <p>Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d wird empfohlen.</p> <p>Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alternative Immunsuppressiva^g und Methylprednisolon 1.000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt. <p>Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-22</p>	<p>Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen</p>
<p>Grad 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Fieber (Körpertemperatur $\geq 38\text{ °C}$) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert <p>und/oder</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate^f mittels Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erfordert 	<p>Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr</p> <p>Dexamethason^c sollte angewendet werden.</p> <p>Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d wird empfohlen.</p> <p>Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alternative Immunsuppressiva^g und Methylprednisolon 1.000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt. <p>Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-22</p>	<p>Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen</p> <p>Falls ein CRS von Grad 3 länger als 72 Stunden andauert, sollte Epcoritamab abgesetzt werden.</p> <p>Bei mehr als 2 Einzelereignissen mit einem CRS von Grad 3, auch falls jedes Ereignis innerhalb von 72 Stunden auf Grad 2 zurückging, sollte Epcoritamab abgesetzt werden.</p>
<p>Grad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Fieber (Körpertemperatur $\geq 38\text{ °C}$) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypotonie, die ≥ 2 Vasopressoren erfordert (ausgenommen Vasopressin) <p>und/oder</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypoxie, die eine Überdruckbeatmung erfordert (z. B. CPAP, 	<p>Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr</p> <p>Dexamethason^c sollte angewendet werden.</p> <p>Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d wird empfohlen.</p> <p>Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alternative Immunsuppressiva^g und Methylprednisolon 1.000 mg/Tag intravenös 	<p>Epcoritamab dauerhaft absetzen</p>

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung)	sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt. Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-22	
<p>a: CRS-Einstufung gemäß ASTCT-Konsensuskriterien b: Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 – 20 mg pro Tag (oder Äquivalent) angewendet werden. c: Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 – 20 mg intravenös alle 6 Stunden verabreicht werden. d: Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (maximal 800 mg pro Dosis). Bei Bedarf erneute Gabe von Tocilizumab nach frühestens 8 Stunden. Maximal 2 Dosen in 24 Stunden e: Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von < 6 l/Minute. f: Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von ≥ 6 l/Minute. g: Riegler L et al. (2019) ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP: Biphasischer positiver Atemwegsdruck; CPAP: Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; ICANS: Immunzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom</p>		

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 3-22 einzuhalten.

Tabelle 3-22: Leitlinie für die ICANS-Einstufung und –Behandlung

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
Grad 1 ^b ICE-Score ^c 7 – 9 ^b oder eingetrübtes Bewusstsein ^b : spontan erweckbar	<p>Behandlung mit Dexamethason^d</p> <p>Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam).</p> <p>Kein gleichzeitiges CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antizytokintherapie nicht empfohlen <p>ICANS mit gleichzeitigem CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Dexamethason^d • Alternative immunsupprimierende Therapie^c anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich. 	Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
Grad 2 ^b ICE-Score ^c 3 – 6 oder eingetrübtes Bewusstsein ^b : durch Ansprache erweckbar	Behandlung mit Dexamethason ^f Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam). Kein gleichzeitiges CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Dexamethason^d • Alternative immunsupprimierende Therapie^e anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich. 	Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen
Grad 3 ^b ICE-Score ^c 0 – 2 oder eingetrübtes Bewusstsein ^b : nur durch taktile Reize erweckbar, oder Krampfanfälle ^b , entweder: <ul style="list-style-type: none"> • fokale oder generalisierte klinische Krampfanfälle, die rasch abklingen, oder <ul style="list-style-type: none"> • nicht konvulsive Krampfanfälle im Elektroenzephalogramm, die nach Intervention abklingen, oder erhöhter intrakranieller Druck: fokales/lokales Ödem ^b in der Neurobildgebung ^e .	Behandlung mit Dexamethason ^g <ul style="list-style-type: none"> • Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1.000 mg/Tag einleiten. Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam). Kein gleichzeitiges CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Dexamethason <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1.000 mg/Tag einleiten. • Alternative immunsupprimierende Therapie^e anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich. 	Epcoritamab dauerhaft absetzen
Grad 4 ^b ICE-Score ^{c, b} 0 oder eingetrübtes Bewusstsein ^b , entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Patient ist nicht oder nur durch kräftige oder repetitive taktile Reize erweckbar 	Behandlung mit Dexamethason ^g <ul style="list-style-type: none"> • Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1.000 mg/Tag einleiten. Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in	Epcoritamab dauerhaft absetzen

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stupor oder Koma <p>oder</p> <p>Krampfanfälle^b, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohlicher längerer Krampfanfall (> 5 Minuten) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • repetitive klinische oder elektrische Krampfanfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zur Baseline <p>oder</p> <p>motorische Befunde^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiefe fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese <p>oder</p> <p>erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem^b, mit Anzeichen/Symptomen wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuses zerebrales Ödem in der Neurobildgebung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dezerebrations- oder Dekortikationshaltung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lähmung des VI. Hirnnervs <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Papillenödem oder • Cushing-Triade 	<p>Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam).</p> <p>Kein gleichzeitiges CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antizytokintherapie nicht empfohlen <p>ICANS mit gleichzeitigem CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Dexamethason <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1.000 mg/Tag einleiten. • Alternative immunsupprimierende Therapie^c anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich. 	
<p>a: ICANS-Einstufung gemäß konsentiertem ICANS-Grading-System der ASTCT</p> <p>b: Der ICANS-Grad wird durch das schwerste Ereignis bestimmt (ICE-Score, Bewusstseinslage, Krampfanfälle, motorische Befunde, erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem), das nicht auf andere Ursachen zurückzuführen ist.</p> <p>c: Wenn der Patient erweckbar und in der Lage ist, die Beurteilung hinsichtlich einer ICE zu absolvieren, Folgendes beurteilen: Orientierung (bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennen (3 Gegenstände benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht erweckbar und nicht fähig ist, die ICE-Beurteilung zu absolvieren (ICANS-Grad 4): 0 Punkte.</p> <p>d: Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 mg intravenös alle 12 Stunden verabreicht werden.</p> <p>e: Riegler L et al. (2019)</p>		

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
f: Dexamethason 10 – 20 mg intravenös alle 12 Stunden g: Dexamethason 10 – 20 mg intravenös alle 6 Stunden ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; ICANS: Immunzelloassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; ICE: Immunzelloassozierte Enzephalopathie		

Tabelle 3-23: Empfohlene Dosisanpassungen bei anderen Nebenwirkungen

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^a	Vorgehen
Infektionen	Grad 1 – 4	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit Epcoritamab bei Patienten mit aktiver Infektion aussetzen, bis die Infektion abgeklungen ist. Bei Grad 4 ist ein dauerhaftes Absetzen von Tepkinly in Betracht zu ziehen.
Neutropenie oder febrile Neutropenie	ANC von $< 0,5 \times 10^9/l$	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ beträgt.
Thrombozytopenie	Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9/l$	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ beträgt.
Andere Nebenwirkungen	Grad 3 oder höher	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Toxizität auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist.
a: Gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0 ANC: Absolute Neutrophilenzahl		

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 3-21). 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.

Immunzellassoziertes 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 einer 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 Tumormasse 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.

CD20-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.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 21,9 mg Sorbitol pro Durchstechflasche entsprechend 27,33 mg/ml.

Dieses Arzneimittel enthält 0,42 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 0,4 mg/ml. Polysorbat 80 kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Verdünntes oder zubereitetes Epcoritamab

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (20 – 25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Die Exposition gegenüber Tageslicht ist zu minimieren. Vor der Anwendung soll die Epcoritamab-Lösung Raumtemperatur annehmen. Nach Ablauf des zulässigen Aufbewahrungszeitraums ist nicht verwendete Epcoritamab-Lösung zu verwerfen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Epcoritamab muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet und als subkutane Injektion verabreicht werden.

Jede Durchstechflasche Epcoritamab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

Epcoritamab wird in Form von 28-tägigen Zyklen und gemäß dem Dosierungsschema in Tabelle 3-19 angewendet.

Epcoritamab sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen kontrolliert werden. Die Injektionslösung sollte eine farblose bis leicht gelbe Lösung sein. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

Zubereitung von Epcoritamab

Die Zubereitung von Epcoritamab muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die verdünnte Lösung muss nicht filtriert werden.

Anweisungen zur Zubereitung der Initialdosis (0,16 mg) – 2 Verdünnungsschritte erforderlich

Für jeden Transferschritt eine Spritze, Durchstechflasche und Nadel geeigneter Größe verwenden.

- | |
|---|
| <p>1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten</p> <ul style="list-style-type: none">a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 4 mg/0,8 ml mit der hellblauen Kappe aus dem Kühlschrank.b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen.c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken. <p>Die Durchstechflasche NICHT verwirbeln oder kräftig schütteln.</p> |
| <p>2) Durchführung der ersten Verdünnung</p> <ul style="list-style-type: none">a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als „Verdünnung A“.b) Überführen Sie 0,8 ml Epcoritamab in die Durchstechflasche mit Verdünnung A.c) Überführen Sie 4,2 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) -Natriumchlorid-Lösung in die Durchstechflasche mit Verdünnung A. Die initial verdünnte Lösung enthält 0,8 mg/ml Epcoritamab. |

d) Die Durchstechflasche mit Verdünnung A 30 – 45 Sekunden lang sanft schwenken.
3) Durchführung der zweiten Verdünnung <ul style="list-style-type: none"> a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als „Verdünnung B“. b) Überführen Sie 2 ml Lösung aus der als Verdünnung A gekennzeichneten Durchstechflasche in die Durchstechflasche mit Verdünnung B. Die Durchstechflasche mit Verdünnung A wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden. c) Überführen Sie 8 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) Natriumchloridlösung in die Durchstechflasche mit Verdünnung B, um eine endgültige Konzentration von 0,16 mg/ml zu erreichen. d) Die Durchstechflasche mit Verdünnung B 30 – 45 Sekunden lang sanft schwenken.
4) Entnahme der Dosis Ziehen Sie 1 ml der verdünnten Epcoritamab-Lösung aus der Durchstechflasche mit Verdünnung B in eine Spritze auf. Die Durchstechflasche mit Verdünnung B wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.
5) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (0,16 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze.
6) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anweisungen zur Zubereitung der Zwischendosis (0,8 mg) – 1 Verdünnungsschritt erforderlich

Für jeden Transferschritt eine Spritze, Durchstechflasche und Nadel geeigneter Größe verwenden.

1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten <ul style="list-style-type: none"> a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 4 mg/0,8 ml mit der hellblauen Kappe aus dem Kühlschrank. b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen. c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken. Die Durchstechflasche NICHT verwirbeln oder kräftig schütteln.
2) Durchführung der Verdünnung <ul style="list-style-type: none"> a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als „Verdünnung A“. b) Überführen Sie 0,8 ml Epcoritamab in die Durchstechflasche mit Verdünnung A. c) Überführen Sie 4,2 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) Natriumchloridlösung in die Durchstechflasche mit Verdünnung A, um eine endgültige Konzentration von 0,8 mg/ml zu erreichen. d) Die Durchstechflasche mit Verdünnung A 30 – 45 Sekunden lang sanft schwenken.
3) Entnahme der Dosis Ziehen Sie 1 ml der verdünnten Epcoritamab-Lösung aus der Durchstechflasche mit Verdünnung A in eine Spritze auf. Die Durchstechflasche mit Verdünnung A wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.
4) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (0,8 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze.
5) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anweisungen zur Zubereitung der vollen Dosis (48 mg) – Keine Verdünnung erforderlich

Die Tepkinly-Durchstechflasche mit 48 mg enthält eine gebrauchsfertige Lösung, die vor der Anwendung nicht mehr verdünnt werden muss.

Die Lösung muss nicht filtriert werden.

<p>1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten</p> <p>a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 48 mg mit der orangenen Kappe aus dem Kühlschrank.</p> <p>b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen.</p> <p>c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken.</p> <p>Die Durchstechflasche NICHT verwirbeln oder kräftig schütteln.</p>
<p>2) Entnahme der Dosis</p> <p>Ziehen Sie 0,8 ml Epcoritamab in eine Spritze auf.</p>
<p>3) Spritze kennzeichnen</p> <p>Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (48 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze.</p>
<p>4) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.</p>

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von Epcoritamab entnommen [2]:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden dem Risk Management Plan (RMP) entnommen [3]:

Tabelle 3-24: Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
CRS	<p><u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung beinhaltet Empfehlungen zur Dosismodifikation bei CRS • Abschnitt 4.4 der SmPC – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8 der SmPC – Nebenwirkungen <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung beinhalten Leitlinie zur CRS-Einstufung und –Behandlung <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
ICANS	<p><u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung beinhaltet Empfehlungen zur Dosismodifikation bei ICANS • Abschnitt 4.4 der SmPC – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8 der SmPC – Nebenwirkungen <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung beinhalten Leitlinie zur ICANS-Einstufung und –Behandlung <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Schwerwiegende Infektion	<p><u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der SmPC – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8 der SmPC – Nebenwirkungen <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Risiko einer Überdosierung durch Medikationsfehler	<u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.9 der SmPC – Überdosierung • Abschnitt 6.6 der SmPC – Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Langzeitsicherheit	<u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; ICANS: Immunezellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieverstehens, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP zu Epcoritamab entnommen [1-3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: August 2024.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tepkinly® (Epcoritamab). Stand: September 2024.
3. AbbVie Inc. (AbbVie), Genmab. EU Risk Management Plan for Epcoritamab. 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Prämedikation	Einzelheiten zur empfohlenen Vormedikation bei Zytokin-freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) sind in Tabelle 3 dargestellt. (Seite 2, Abschnitt 4.2)	ja
2.	Subkutane Injektion	Tepkinly wird subkutan angewendet. Es wird ausschließlich als subkutane Injektion verabreicht, vorzugsweise in den unteren Bauchbereich oder in den Oberschenkel. (Seite 5, Abschnitt 4.2)	ja
3.	Prophylaxe	Eine Prophylaxe gegen Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PCP) und Herpes-Virus-Infektionen wird insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Steroiden dringend empfohlen. Tepkinly sollte nur bei ausreichend hydrierten Patienten angewendet werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (clinical tumor	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		lysis syndrome, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem Harnsäure senkenden Mittel empfohlen. (Seite 1, Abschnitt 4.2)	
4.	Überwachung auf infusionsbedingte Reaktionen (CRS, ICANS)	Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines immunzellassozierten Neurotoxizitätssyndroms (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) zu überwachen und gemäß den aktuellen Leitlinien zu behandeln. 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. (Seite 1, Abschnitt 4.2)	ja
5.	Management Nebenwirkungen	Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 4 einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden. (Seite 1, Abschnitt 4.2) 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 einzuhalten. (Seite 2, Abschnitt 4.2)	ja
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTLS: Klinisches Tumorlysesyndrom; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; PCP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist August 2024 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es

Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: August 2024.