



Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Vom 17. April 2025

Inhalt

| | | |
|-----------|--|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 38 |
| 4. | Verfahrensablauf | 38 |
| 5. | Beschluss | 40 |
| 6. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 54 |
| B. | Bewertungsverfahren | 55 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 55 |
| 2. | Bewertungsentscheidung..... | 55 |
| 2.1 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 55 |
| 2.2 | Nutzenbewertung | 55 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 56 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens..... | 57 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung | 61 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 62 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung..... | 62 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens | 64 |
| 5.1 | Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG | 64 |
| 5.2 | Stellungnahme der Regeneron GmbH | 79 |
| 5.3 | Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | 90 |
| 5.4 | Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH..... | 98 |
| 5.5 | Stellungnahme des vfa | 107 |
| 5.6 | Stellungnahme der AkdÄ..... | 111 |
| 5.7 | Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH | 119 |
| 5.8 | Stellungnahme DGHO, GLA | 128 |
| D. | Anlagen | 143 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung | 143 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 152 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

Am 19. Juli 2024 wurde die Orphan Designation für das Arzneimittel Tepkinly aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden zurückgenommen. Damit erlosch

der Status als Orphan-Drug. Infolge dessen wurde der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 13. September 2024 aufgefordert, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfo zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Epcoritamab (Tepkinly) gemäß Fachinformation

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Epcoritamab als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Tisagenlecleucel,

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Epcoritamab als Monotherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

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

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

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

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

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

zu 2. Grundsätzlich kommt im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären DLBCL eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Darüber hinaus kann eine Strahlentherapie beispielsweise zur Behandlung von lokalisierten Restmanifestationen des Lymphoms nach Abschluss einer Chemotherapie durchgeführt werden.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Epcoritamab (Beschluss vom 4. April 2024)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 15. Februar 2024)
- Glofitamab (Beschluss vom 1. Februar 2024)
- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21. Dezember 2023)
- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. Juni 2024)

- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

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

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

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

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

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

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

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

Patientengruppe a)

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

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

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

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

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

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

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

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

⁵ Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>

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

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

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

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

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

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

Patientengruppe b)

Für Patientengruppe b) wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommen. Für diese Patientinnen und Patienten, welche aufgrund ihres Krankheitsverlaufs oder Allgemeinzustandes für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, stellen

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

laut Leitlinien und Stellungnahme der DGHO und GLA verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie neuere Substanzen Therapieoptionen dar.

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

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

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

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

Bei den Wirkstoffen Loncastuximab tesirin und Glofitamab handelt es sich um Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen. Für Glofitamab wurde mit Beschluss vom 1. Februar 2024 im Rahme einer Orphan Drug-Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

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

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

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Epcoritamab wie folgt bewertet:

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

Für Patientengruppe a) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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

Für Patientengruppe b) ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Epcoritamab bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer als bestverfügbare Evidenz die Ergebnisse der nicht-kontrollierten Zulassungsstudie GCT3013-01 dar.

Studie GCT3013-01

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

Patientinnen und Patienten mit einem r/r DLBCL in der Expansionsphase der Studie mussten eine CD20-positive Erkrankung und eine Vortherapie mit mindestens zwei Linien einer systemischen antineoplastischen Therapie, darunter mindestens eine anti-CD20-Antikörperhaltige Therapie, aufweisen. Patientinnen und Patienten, die für eine kurative intensive Salvage-Therapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit hämatologischer

Stammzelltransplantation (HSZT), in Frage kamen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Patientinnen und Patienten wurden mit Epcoritamab gemäß Fachinformation behandelt.

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

Fazit:

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

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

Patientengruppe a)

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

Patientengruppe b)

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

CAR-T-Zell-Therapien

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

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

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

Induktionschemotherapien vor Stammzelltransplantation

Für die Induktionschemotherapien R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin), R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) und R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Kombinationstherapien legt der G-BA entsprechend der Empfehlung der S3-Leitlinie 2 – 3 Zyklen zugrunde⁸. Weiter wird für die Behandlungsschemata und Dosierungen in Bezug auf die Kombinationstherapie R-GDP auf die in der S3-Leitlinie

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

referenzierte Studie von Crump et al. (2014)⁹ sowie in Bezug auf die Kombinationstherapien R-ICE und R-DHAP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Gisselbrecht et al. (2010)¹⁰ abgestellt.

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

Stationäre Behandlungen

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

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

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

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

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

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

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

Verbrauch:

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

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

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---------------------------------------|---|---|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Epcoritamab | Zyklus 1: Tag 1: 0,16 mg | 0,16 mg | 1 x 4 mg | 28 | 2 x 4 mg |
| | Zyklus 1: Tag 8: 0,8 mg | 0,8 mg | 1 x 4 mg | | |
| | Zyklus 1: Tag 15 und 22: 48 mg | 48 mg | 1 x 48 mg | | 26 x 48 mg |
| | Zyklus 2 - 3: Tag 1, 8, 15 und 22: 48 mg | 48 mg | | | |
| | Zyklus 4 – 9: Tag 1 und 15: 48 mg | 48 mg | | | |
| | Ab Zyklus 10: Tag 1: 48 mg | 48 mg | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| CAR-T-Zell-Therapien | | | | | |
| Axicabtagen-Ciloleucel | < 100 kg: 1 - 2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg | 1 - 2 x 10 ⁶ /kg CAR-positive T-Zellen | 1 Einzelinfusionsbeutel | 1 | 1 Einzelinfusionsbeutel |

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

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|--|---|---|---|---|
| | ≥ 100 kg: 2 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (ab 100 kg unabhängig vom Körpergewicht) | 2 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen | | | |
| Lisocabtagen maraleucel | 100 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen | 100 x 10 ⁶ lebensfähige CAR+ T-Zellen | 1 Einzelinfusionsbeutel | 1 | 1 Einzelinfusionsbeutel |
| Tisagenlecleucel | 0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht) | 0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen | 1 Einzelinfusionsbeutel | 1 | 1 Einzelinfusionsbeutel |
| <i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i> | | | | | |
| <i>Induktionschemotherapie</i> | | | | | |
| <i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁹</i> | | | | | |
| Rituximab | 375 mg/m ² = 716,3mg | 716,3 mg | 1 x 500 mg + 3 x 100 mg | 2 – 3 | 2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg |
| Gemcitabin | 1 000 mg/m ² = 1 910 mg | 1 910 mg | 2 x 1 000 mg | 4 – 6 | 8,0 x 1 000 mg – 12,0 x 1 000 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 8 – 12 | 8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg |
| Cisplatin | 75 mg/m ² = 143,3 mg | 143,3 mg | 1 x 100 mg + 1 x 50 mg | 2 – 3 | 2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|---|--|---|---|--|
| <i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹⁰</i> | | | | | |
| Rituximab | 375 mg/m ² = 716,3 mg | 716,3 mg | 1 x 500 mg + 3 x 100 mg | 3 – 4 | 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg |
| Ifosfamid | 5 000 mg/m ² = 9 550 mg | 9 550 mg | 2 x 5000 mg | 2 – 3 | 4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg |
| Carboplatin | AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg | 641,4, mg – 800 mg | 1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg | 2 – 3 | 2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg |
| Etoposid | 100 mg/m ² = 191 mg | 191 mg | 1 x 200 mg | 6 – 9 | 6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg |
| <i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{9,10}</i> | | | | | |
| Rituximab | 375 mg/m ² = 716,3mg | 716,3 mg | 1 x 500 mg + 3 x 100 mg | 2 – 4 | 2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 8 – 12 | 8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg |
| Cytarabin | 2 x täglich 2 000 mg/m ² = 2 x 3 820 mg | 7 640 mg | 4 x 2 000 mg | 2 – 3 | 8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg mg |
| Cisplatin | 100 mg/m ² = 191 mg | 191 mg | 2 x 100 mg | 2 – 3 | 4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg |
| <i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i> | | | | | |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|---|--|---|---|--|
| <i>Induktionstherapie</i> | | | | | |
| <i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁹</i> | | | | | |
| Rituximab | 375 mg/m ² = 716,3mg | 716,3 mg | 1 x 500 mg + 3 x 100 mg | 2 – 3 | 2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg |
| Gemcitabin | 1 000 mg/m ² = 1 910 mg | 1 910 mg | 2 x 1 000 mg | 4 – 6 | 8,0 x 1 000 mg – 12,0 x 1 000 mg |
| Dexamethason | 40 mg | 40 mg | 1 x 40 mg | 8 – 12 | 8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg |
| Cisplatin | 75 mg/m ² = 143,3 mg | 143,3 mg | 1 x 100 mg + 1 x 50 mg | 2 – 3 | 2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg |
| <i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)^{9, 10}</i> | | | | | |
| Rituximab | 375 mg/m ² = 716,3mg | 716,3 mg | 1 x 500 mg + 3 x 100 mg | 3 – 4 | 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg |
| Ifosfamid | 5 000 mg/m ² = 9 550 mg | 9 550 mg | 2 x 5000 mg | 2 – 3 | 4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg |
| Carboplatin | AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg | 641,4, mg – 800 mg | 1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg | 2 – 3 | 2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg |
| Etoposid | 100 mg/m ² = 191 mg | 191 mg | 1 x 200 mg | 6 – 9 | 6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg |

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

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

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|--|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Epcoritamab | Zyklus 1: Tag 1: 0,16 mg | 0,16 mg | 1 x 4 mg | 28 | 2 x 4 mg |
| | Zyklus 1: Tag 8: 0,8 mg | 0,8 mg | 1 x 4 mg | | |
| | Zyklus 1: Tag 15 und 22: 48 mg | 48 mg | 1 x 48 mg | | 26 x 48 mg |
| | Zyklus 2 - 3: Tag 1, 8, 15 und 22: 48 mg | 48 mg | | | |
| | Zyklus 4 – 9: Tag 1 und 15: 48 mg | 48 mg | | | |
| | Ab Zyklus 10: Tag 1: 48 mg | 48 mg | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i> | | | | | |
| Polatuzumab Vedotin | 1,8 mg/kg = 139,9 mg | 139,9 mg | 1 x 140 mg | 6,0 | 6,0 x 140 mg |
| Bendamustin | 90 mg/m ² = 171,9 mg | 171,9 mg | 1 x 100 mg + 3 x 25 mg | 12,0 | 12,0 x 100 mg + 36,0 x 25 mg |
| Rituximab | 375 mg/m ² = 716,3 mg | 716,3 mg | 1 x 500 mg + 3 x 100 mg | 6,0 | 6,0 x 500 mg + 18,0 x 100 mg |
| <i>Tafasitamab + Lenalidomid</i> | | | | | |
| Tafasitamab | 12 mg/kg = 932,4 mg | 932,4 mg | 5 x 200 mg | 33,0 | 165,0 x 200 mg |
| Lenalidomid | 25 mg | 25 mg | 1 x 25 mg | 252,0 | 252,0 x 25 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------|--------------------------------------|--|---|--|--|
| <i>Bestrahlung</i> | | | | | |
| Bestrahlung | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |

Kosten:

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

Stationäre Behandlungen:

| Be-rechnungs-jahr | DRG | Mittlere Verweildauer [d] | DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung) | Bundesbasisfallwert | Pflegeerlös-bewertungsrelation | Pflegeentgeltwert | Fallpauschalenerlös | Pflegeerlös | Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös |
|--|------|---------------------------|---|---------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------|-------------|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | | | | |
| Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation | | | | | | | | | |
| 2025 | R61G | 7,6 | 1,005 | 4 210,59 € | 0,7749 | 250 € | 4 231,64 € | 1 472,31 € | 5 703,95 € |
| 2025 | A04E | 34,4 | 8,985 | 4 210,59 € | 1,9317 | 250 € | 37 832,15 € | 16 612,62 € | 54 444,77 € |
| Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation | | | | | | | | | |
| 2025 | A42A | 16,1 | 1,986 | 4 210,59 € | 0,7507 | 250 € | 8 362,23 € | 3 021,57 € | 11 383,80 € |
| 2025 | A15C | 23,8 | 5,303 | 4 210,59 € | 1,241 | 250 € | 22 328,76 € | 7 383,95 € | 29 712,71 € |

Kosten der Arzneimittel:

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

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

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Tafasitamab 200 mg | 1 PIK | 654,48 € | 1,77 € | 35,61 € | 617,10 € |
| Rituximab 500 mg | 1 IFK | 782,56 € | 1,77 € | 36,60 € | 744,19 € |
| Rituximab 100 mg | 2 IFK | 321,07 € | 1,77 € | 14,70 € | 304,60 € |
| Abkürzungen: HKÜ = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Prophylaktische Prämedikation

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

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

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

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

Für Axicabtagen ciloleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (500 mg/m² = 955 mg) und

Fludarabin (30 mg/m² = 57,3 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

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

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

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

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

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

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patient/Jahr |
|---|---------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|---------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | | | |
| Epcoritamab | | | | | | | |
| Prednisolon ¹⁴ 100 mg | 100 TAB zu 20 mg | 21,62 € | 1,77 € | 0,82 € | 19,03 € | 16 | 19,03 € |
| Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg | 5 ILO zu 4 mg | 26,24 € | 1,77 € | 7,02 € | 17,45 € | 4 | 34,90 € |
| Paracetamol 500 mg – 1 000 mg | 10 TAB | 2,96 € | 0,15 € | 0,13 € | 2,68 € | | 2,68 € |

¹³ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf.

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patient/Jahr |
|---|------------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|---------------------|
| | zu 500 mg 10 TAB zu 1 000 mg | 3,32 € | 0,17 € | 0,14 € | 3,01 € | 4 | - 3,01 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | | |
| <i>CAR-T-Zell-Therapien</i> | | | | | | | |
| <i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i> | | | | | | | |
| HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781) | - | - | - | - | 5,06 € | 1,0 | 5,06 € |
| anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | - | - | - | - | 5,43 € | 1,0 | 5,43 € |
| Hepatitis-C HCV-Antikörper -Status (GOP 32618) | - | - | - | - | 9,02 € | 1,0 | 9,02 € |
| HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575) | - | - | - | - | 4,09 € | 1,0 | 4,09 € |
| <i>Axicabtagen ciloleucel</i> | | | | | | | |
| <i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i> | | | | | | | |
| Cyclophosphamid 500 mg/m ² = 955 mg | 6 PIJ zu 500 mg | 84,44 € | 1,77 € | 9,25 € | 73,42 € | 3,0 | 73,42 € |
| Fludarabin 30 mg/m ² = 57,3 mg | 1 KII zu 50 mg | 118,54 € | 1,77 € | 5,09 € | 111,68 € | 3,0 | 670,08 € |
| <i>Tisagenlecleucel</i> | | | | | | | |
| <i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i> | | | | | | | |
| Cyclophosphamid 250 mg/m ² = 477,5 mg | 10 PIJ zu 200 mg | 69,60 € | 1,77 € | 3,23 € | 64,60 € | 3,0 | 64,60 € |
| Fludarabin 25 mg/m ² = 47,75 mg | 1 KII zu 50 mg | 118,54 € | 1,77 € | 5,09 € | 111,68 € | 3,0 | 670,08 € |
| <i>Lisocabtagen maraleucel</i> | | | | | | | |
| <i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i> | | | | | | | |
| Cyclophosphamid 300 mg/m ² = 573 mg | 6 PIJ zu 500 mg | 84,44 € | 1,77 € | 9,25 € | 73,42 € | 3,0 | 73,42 € |

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

¹⁴ Festbetrag

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patient/Jahr |
|--|---|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|---------------------------|
| | 10 TAB 1000 mg | | | | | | |
| Prämedikation (R-DHAP) | | | | | | | |
| Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg | 5 ILO zu 4 mg | 26,24 € | 1,77 € | 7,02 € | 17,45 € | 2,0 – 3,0 | 17,45 € – 34,90 € |
| Paracetamol ¹⁴ (500 mg - 1 000 mg, p.o.) | 10 TAB 500 mg | 2,96 € | 0,15 € | 0,13 € | 2,68 € | 2,0 | 2,68 € |
| | – 10 TAB 1000 mg | – 3,32 € | – 0,17 € | – 0,14 € | – 3,01 € | – 4,0 | – 3,01 € |
| Prämedikation (R-ICE) | | | | | | | |
| Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg | 5 ILO zu 4 mg | 26,24 € | 1,77 € | 7,02 € | 17,45 € | 2,0 – 3,0 | 17,45 € – 34,90 € |
| Paracetamol ¹⁴ (500 mg - 1 000 mg, p.o.) | 10 TAB 500 mg | 2,96 € | 0,15 € | 0,13 € | 2,68 € | 3,0 | 2,68 € |
| | – 10 TAB 1000 mg | – 3,32 € | – 0,17 € | – 0,14 € | – 3,01 € | – 4,0 | – 3,01 € |
| Cisplatin (R-GDP, R-DHAP) | | | | | | | |
| Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind. | | | | | | | |
| Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag | 10 x 250 ml INF | 87,05 € | 4,35 € | 7,94 € | 74,76 € | 2,0 – 3,0 | 74,76 € |
| Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag | 20 x 500 ml INF | 5,51 € | 0,28 € | 0,38 € | 4,85 € | 2,0 | 9,70 € |
| | | | | | | – 3,0 | – 19,40 € |
| Mesna (R-ICE) | | | | | | | |
| Mesna (Bolus mit 1 900 mg Mesna (= 20 % der Ifosamid-Dosis), gefolgt von 24-Stunden- Dauerinfusion mit mindestens 1 900 mg bis zu 9 500 mg (= 20 % - 100 % der Ifosamid- Dosis), gefolgt von nachträglicher Infusion | Bolus mit 1 900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 1 900 mg | | | | | | |
| | 5 ILO x 1 000 mg | 66,24 € | 1,77 € | 6,95 € | 57,52 € | 2,0 – 3,0 | 115,04 € – 172,56 € |
| | Bolus mit 1 900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 9 500 mg gefolgt von nachträglicher Infusion von 4 750 mg | | | | | | |
| | 50 AMP x 400 mg | 148,19 € | 1,77 € | 17,33 € | 129,09 € | 2,0 – | 301,65 € - 373,22€ |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patient/Jahr |
|---|------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|---------------------|
| mit bis zu 4 750 mg Mesna (= 0 % - 50 % der Ifosfamid-Dosis) für 6 – 12 Stunden | 5 ILO x 1 000 mg | 66,24 € | 1,77 € | 6,95 € | 57,52 € | 3,0 | |
| Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten | | | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2025

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher

beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

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

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von

Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

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

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

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen

Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 10. März 2025 statt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 17. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

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

Vom 17. April 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. April 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. April 2025 (BAnz AT 16.05.2025 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Epcoritamab in der Fassung des Beschlusses vom 4. April 2024 (BAnz AT 16.05.2024 B4) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Epcoritamab gemäß dem Beschluss vom 6. März 2025 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Epcoritamab

Beschluss vom: 17. April 2025

In Kraft getreten am: 17. April 2025

BAnz AT 04.06.2025 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. September 2023):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen-Ciloleucel,
- Lisocabtagen maraleucel,
- einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) *oder*
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und

- einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) *oder*
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Epcoritamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Epcoritamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|--|---|--|
| Mortalität | n.b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität | n.b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n.b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen | n.b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar | | |

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-108), sofern nicht anders indiziert.

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|--|---|--|
| Mortalität | n.b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität | n.b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n.b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen | n.b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar | | |

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

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

circa 920 bis 1 940 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Epcoritamab | 158 803,24 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>56,61 € - 56,94 €</i> |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| CAR-T-Zell-Therapien | |
| Axicabtagen-Ciloleucel | 230 621,00 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>767,10 €</i> |
| Lisocabtagen maraleucel | 227 500,00 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>758,28 €</i> |
| Tisagenlecleucel | 239 000,00 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>767,10 €</i> |
| <i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i> | |
| <i>Induktionschemotherapien</i> | |
| R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 - 3 Zyklen | |
| Rituximab | 2 402,18 € - 3 755,57 € |
| Gemcitabin | 719,68 € - 1 079,52 € |
| Dexamethason | 44,52 € - 79,82 € |
| Cisplatin | 231,86 € - 347,79 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| R-GDP | 3 398,24 € - 5 262,70 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>115,08 € - 142,56 €</i> |
| R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 - 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn | |
| Rituximab | 3 755,57 € - 4 804,36 € |
| Ifosfamid | 672,40 € - 1 008,60 € |
| Carboplatin | 634,22 € - 824,90 € (2 Zyklen) – 951,33 € - 1 237,35 € (3 Zyklen) |
| Etoposid | 460,68 € - 691,02 € |
| R-ICE | 5 522,87 € - 5 713,55 € (2 Zyklen) – 7 455,31 € - 7 741,33 € (3 Zyklen) |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>145,66 € - 421,62 €</i> |
| R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 - 3 Zyklen inklusive optionaler Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn | |
| Rituximab | 2 402,18 € - 4 804,36 € |
| Dexamethason | 44,52 € - 79,82 € |
| Cytarabin | 577,36 € - 866,04 € |
| Cisplatin | 286,88 € - 430,32 € |
| R-DHAP | 3 310,94 € - 6 180,54 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>115,08 € - 142,56 €</i> |
| <i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i> | |
| Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation | 41 096,51 € |
| Gesamt | |
| R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation | 44 494,75 € - 46 358,21 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>115,08 € - 142,56 €</i> |
| R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation | 46 619,38 € - 46 810,06 € (2 Zyklen R-ICE) – 48 551,82 € - 48 837,84 € (3 Zyklen R-ICE) |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>145,66 € - 421,62 €</i> |
| R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation | 44 407,45 € - 47 277,05 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>115,08 € - 142,56 €</i> |
| Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie | |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| <i>Induktionschemotherapien</i> | |
| R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 - 3 Zyklen | |
| Rituximab | 2 402,18 € - 3 755,57 € |
| Gemcitabin | 719,68 € - 1 079,52 € |
| Dexamethason | 44,52 € - 79,82 € |
| Cisplatin | 231,86 € - 347,79 € |
| R-GDP | 3 398,24 € - 5 262,70 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>115,08 € - 142,56 €</i> |
| R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 - 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn | |
| Rituximab | 3 755,57 € - 4 804,36 € |
| Ifosfamid | 672,40 € - 1 008,60 € |
| Carboplatin | 634,30 € - 825,22 € (2 Zyklen) – 951,45 € - 1 237,83 € (3 Zyklen) |
| Etoposid | 460,68 € - 691,02 € |
| R-ICE | 5 522,87 € - 5 713,55 € (2 Zyklen) – 7 455,31 € - 7 741,33 € (3 Zyklen) |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>145,66 € - 421,62 €</i> |
| R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 - 3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn | |
| Rituximab | 2 402,18 € - 4 804,36 € |
| Dexamethason | 44,52 € - 79,82 € |
| Cytarabin | 577,36 € - 866,04 € |
| Cisplatin | 286,88 € - 430,32 € |
| R-DHAP | 3 310,94 € - 6 180,54 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>115,08 € - 142,56 €</i> |
| <i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i> | |
| Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation | 60 148,72 € |
| Gesamt | |
| R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation | 63 546,96 € - 65 411,42 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>115,08 € - 142,56 €</i> |
| R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation | 65 671,59 € - 65 862,27 € (2 Zyklen R-ICE) – 67 604,03 € - 67 890,05 € (3 Zyklen R-ICE) |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>145,66 € - 421,62 €</i> |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation | 63 459,66 € - 66 329,26 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>115,08 € - 142,56 €</i> |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---|-----------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Epcoritamab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 28,0 | 2 800 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>CAR-T-Zell-Therapien: Lymphozytendepletion</i> | | | | | |
| <i>Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Lisocabtagen marleucel</i> | | | | | |
| Cyclophosphamid | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 3 | 3,0 | 300 € |
| Fludarabin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 3 | 3,0 | 300 € |
| <i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i> | | | | | |
| <i>Induktionschemotherapien</i> | | | | | |
| R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen | | | | | |
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit | 100 € | 1 | 2,0 – 3,0 | 200 € – 300 € |

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|---|-----------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | monoklonalen Antikörpern | | | | |
| Gemcitabin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 2 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 1 | 2,0 – 3,0 | 200 € – 300 € |
| R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn | | | | | |
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 3,0 – 4,0 | 300 € – 400 € |
| Ifosfamid | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 1 | 2,0 – 3,0 | 200 € – 300 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 1 | 2,0 – 3,0 | 200 € – 300 € |
| Etoposid | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 3 | 6,0 – 9,0 | 600 € – 900 € |
| Mesna | Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen | 54 € | 2 | 4,0 – 6,0 | 216 € - 324 € |
| R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn | | | | | |

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---|-----------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 2,0 – 4,0 | 200 € – 400 € |
| Cytarabin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 2 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 1 | 2,0 – 3,0 | 200 € – 300 € |
| <i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i> | | | | | |
| <i>Induktionschemotherapien</i> | | | | | |
| R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen | | | | | |
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 2,0 – 3,0 | 200 € – 300 € |
| Gemcitabin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 2 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 1 | 2,0 – 3,0 | 200 € – 300 € |
| R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn | | | | | |
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer | 100 € | 1 | 3,0 – 4,0 | 300 € – 400 € |

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|---|-----------------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | | | | |
| Ifosfamid | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 1 | 2,0 – 3,0 | 200 € – 300 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 1 | 2,0 – 3,0 | 200 € – 300 € |
| Etoposid | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 3 | 6,0 – 9,0 | 600 € – 900 € |
| Mesna | Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen | 54 € | 2 | 4,0 – 6,0 | 216 € - 324 € |
| R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn | | | | | |
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 2,0 – 4,0 | 200 € – 400 € |
| Cytarabin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 2 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 1 | 2,0 – 3,0 | 200 € – 300 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2025)

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Epcoritamab | 158 803,24 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| <i>Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i> | |
| Polatumumab Vedotin | 64 071,72 € |
| Bendamustin | 5 908,51 € |
| Rituximab | 7 206,54 € |
| Gesamt | 77 186,77 € |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | <i>65,52 € - 65,85 €</i> |
| Tafasitamab + Lenalidomid | |
| Tafasitamab | 101 821,50 € |
| Lenalidomid | 428,68 € |
| Gesamt | 102 250,18 € |
| Bestrahlung | |
| Bestrahlung | patientenindividuell unterschiedlich |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---|-----------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Epcoritamab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 28,0 | 2 800 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Polatuzumab + Bendamustin + Rituximab</i> | | | | | |
| Polatuzumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 6,0 | 600 € |
| Bendamustin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung | 100 € | 2 | 12,0 | 1 200 € |
| Rituximab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 6,0 | 600 € |
| <i>Tafasitamab + Lenalidomid</i> | | | | | |
| Tafasitamab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2 | 33,0 | 3 300 € |

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

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

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen
 - Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen
 - Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. April 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 04.06.2025 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2025&edition=BAnz+AT+04.06.2025>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Oktober 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Epcoritamab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Februar 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 4. April 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Epcoritamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Epcoritamab
- **Handelsname:** Tepkinly
- **Therapeutisches Gebiet:** DLBCL (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.02.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.02.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Anwendungsbegleitende Datenerhebung:

Bemerkungen

Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-11-01-D-1133)

Modul 1

(PDF 461,68 kB)

Modul 2

(PDF 525,62 kB)

Modul 3

(PDF 1,15 MB)

Modul 4

(PDF 3,45 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 236,67 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1146/>

03.02.2025 - Seite 1 von 5

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,70 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Epcoritamab (Tepkinly)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Epcoritamab:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen-Ciloleucel,
- Lisocabtagen maraleucel,
- einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) oder
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,

- einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) oder
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Epcoritamab:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

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

Stand der Information: Oktober 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Epcoritamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.02.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 798,92 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 249,67 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.02.2025
- Mündliche Anhörung: 10.03.2025
Bitte melden Sie sich bis zum 03.03.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.02.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Epcoritamab - 2024-11-01-D-1133*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 10.03.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.03.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. März 2025 um 10:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG | 24.02.2025 |
| Regeneron GmbH | 13.02.2025 |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | 20.02.2025 |
| Swedish Orphan Biovitrum GmbH | 21.02.2025 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 24.02.2025 |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | 24.02.2025 |
| Gilead Sciences GmbH | 24.02.2025 |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) German Lymphoma Alliance (GLA) | 25.02.2025 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG | | | | | | |
| Fr. Dr. Steinbach-Büchert | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Fr. Musiolik | ja | ja | nein | nein | nein | ja |
| Hr. Dr. Hettinger | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Hr. Gossens | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Regeneron GmbH | | | | | | |
| Fr. Briswalter | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Fr. Dr. Rüb | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | | | | | | |
| Hr. Altmann | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Fr. Pohl | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Swedish Orphan Biovitrum GmbH | | | | | | |
| Fr. Gerstner | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Fr. Hofmann | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Hr. Dr. Rasch | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | | | | | | |
| Hr. Prof. Dr. Wiedemann | ja | ja | ja | nein | nein | nein |
| Hr. Dr. Spehn | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Gilead Sciences GmbH | | | | | | |
| Fr. Dr. Reimeir | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Fr. Preitnacher | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) | | | | | | |
| German Lymphoma Alliance (GLA) | | | | | | |
| Hr. Prof. Dr. Chapuy | ja | ja | ja | nein | ja | nein |
| Hr. Prof. Dr. Lenz | nein | ja | ja | ja | ja | nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 24.02.2025 |
| Stellungnahme zu | Epcoritamab (Tepkinly®), Vorgangsnummer 2024-11-01-D-1133 |
| Stellungnahme von | AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Hinweis: Das in dieser Stellungnahme gewählte generische Maskulinum bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechteridentitäten.</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V zu Epcoritamab (Tepkinly®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen (r/r) großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie (IQWiG-Bericht-Nr.1927 (1,2)).</p> <p>Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um eine Neubewertung. Im Zuge der Zulassungserweiterung auf die Indikation follikuläres Lymphom (FL) 3L+ hat AbbVie den Orphan-Drug-Status am 17. Juli 2024 zurückgegeben, weshalb der G-BA AbbVie am 13. September 2024 aufgefordert hat, erneut ein Dossier für die Indikation DLBCL bis zum 16. Dezember 2024 einzureichen. Dem ist AbbVie nachgekommen und hat am 31. Oktober 2024 ein Dossier zu Epcoritamab im DLBCL 3L+ eingereicht.</p> <p>Das DLBCL ist eine Erkrankung des lymphatischen Systems, die von reifen B-Zellen ausgeht und somit zu den reifzelligen lymphatischen Neoplasien zählt (3). Das DLBCL ist durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet und führt unbehandelt rasch zum Tod (3).</p> <p>Epcoritamab ist der erste bispezifische Antikörper in dieser Indikation, der subkutan verabreicht wird und der erste aktuell verfügbare bispezifische Antikörper, der sowohl im DLBCL als auch im FL zugelassen ist. Letzteres ist insbesondere für Patienten relevant, bei denen das Risiko besteht, dass der Tumor vom FL zum DLBCL transformiert bzw. deren Diagnostik nicht eindeutig dem DLBCL oder FL zuordenbar ist.</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Epcoritamab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) DLBCL, bei denen in mindestens zwei vorherigen systemischen Behandlungslinien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte. Diese Patienten sehen sich trotz mindestens zweier – häufig sehr belastender – Therapien wie hochdosierte Chemotherapien, Stammzelltransplantationen oder chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapien weiterhin mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert, welche mit ungünstiger Prognose sowie zunehmender Symptomlast und abnehmender Lebensqualität einhergeht (4).</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben dieser Patienten lag in historischen Kohorten bei lediglich 6 Monaten (5). Dies wird bestätigt durch aktuelle Analysen von Patienten nach mindestens zwei Therapielinien, die nach CAR-T-Zell-therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreichen. Hier beträgt das mediane Gesamtüberleben lediglich 6 - 8,5 Monate (6,7). Entsprechend besteht ungeachtet der in den letzten Jahren neu zur Verfügung gestellten Therapien in dieser Population weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf.</p> <p>Dieser Bedarf verbunden mit der Schwere der Erkrankung, der geringen Prävalenz des DLBCL in der EU sowie dem vom Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) festgestellten signifikanten Nutzen von Epcoritamab gegenüber bereits zugelassenen Therapien im r/r DLBCL 3L+ sind Gründe, warum am 24.02.2022 der Orphan-Drug-Status initial zugeteilt und im Rahmen der Zulassung im Anwendungsgebiet bestätigt wurde (4).</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind zwei Studien relevant: die pivotale Zulassungsstudie GCT3013-01 und die confirmatorische, randomisierte, kontrollierte Studie GCT3013-05 (8).</p> | |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>In der confirmatorischen, randomisierten Phase-3-Studie wird Epcoritamab als Monotherapie in der zugelassenen Dosierung mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens einer systemischen Vortherapie verglichen. Die Mehrheit der in der Studie eingeschlossenen Patienten haben entsprechend der aktuellen Indikation mindestens zwei vorherige systemische Therapielinien abgeschlossen (9).</p> <p>AbbVie hat diese Studie entsprechend den Beratungen mit der EMA und dem G-BA aufgesetzt und die EMA stuft diese Studie als confirmatorische Studie zur vorliegenden Indikation ein (9–11). Aus Sicht von AbbVie hat diese Studie somit eine hohe medizinische Relevanz, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Epcoritamab weiter zu bestätigen.</p> <p>Epcoritamab ist der einzige Wirkstoff mit einer bedingten Zulassung in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, bei dem eine confirmatorische, randomisierte Phase 3 Studie die Wirksamkeit und Sicherheit unter den gleichen Bedingungen wie in der pivotalen Studie prüft; dies bezieht sich auf die Dosierung, die Patientengruppe sowie die Anwendung als Monotherapie.</p> <p>Die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studie GCT3013-05 liegen derzeit noch nicht vor. Daher erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ableitung des Zusatznutzens von Epcoritamab basierend auf der die Zulassung begründenden pivotalen Phase-I/II-Studie GCT3013-01 (NHL-1), welche die derzeit bestverfügbare Evidenz darstellt (8).</p> <p>Bei der Studie handelt es sich um eine nicht-kontrollierte, offene, multizentrische Phase I/II-Studie. Es wurden insgesamt 139 Patienten mit einem r/r DLBCL eingeschlossen.</p> <p>In der Zulassungsstudie GCT3013-01 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen durch zwei oder mehr vorherige Therapien keine Heilung oder</p> | |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte. 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 erhalten, von denen die Mehrheit der Patienten refraktär gegenüber der CAR-T-Zelltherapie war (8). Insgesamt ist dieses Patientenkollektiv repräsentativ für die Situation in der deutschen Versorgung und zeigt deutlich, dass in diesem Anwendungsgebiet ein besonders hoher ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen besteht (8).</p> <p>In dieser schwer zu behandelnden, mehrfach vorbehandelten und progredienten Patientenpopulation wurden in Nutzenbewertungen zum vorliegenden Anwendungsgebiet (r/r DLBCL 3L+) unter Glofitamab, Polatuzumab + Bendamustin + Rituximab, Loncastuximab-Tesirin oder Tafasitamab + Lenalidomid ein Gesamtüberleben von im Median 9,5 – 15,5 Monaten und unter CART-Zelltherapien von 8,2 – 15,4 Monaten berichtet (12–18).</p> <p>Unter der Epcoritamab-Monotherapie wurde in der Zulassungsstudie GCT3013-01 für mehrfach vorbehandelte und progrediente Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 19,4 Monaten gezeigt (8). Die lange mediane Überlebensdauer unter Epcoritamab – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemotherapien – ist für Patienten mit einem r/r DLBCL von extrem großer Bedeutung.</p> <p>Bezüglich des therapeutischen Ansprechens der Patienten wurde in der vorliegenden Studie unter Epcoritamab eine hohe Ansprechrate von 61,9 %</p> | |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>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 Median 2,6 Monate) erreicht wurde (8).</p> <p>In der Kaplan-Meier Kurve zum progressionsfreien Überleben deutet sich eine potenzielle Plateaubildung an, was darauf hinweist, dass ein Teil der mit Epcoritamab behandelten Patienten (ca. 30 %) langfristig stark von der Therapie profitieren kann (8).</p> <p>Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D-VAS) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym) zeigte sich unter Therapie mit Epcoritamab eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Bezüglich der Anwendung und Darreichung bietet Epcoritamab als Fertigarzneimittel eine einfache, schnell verabreichbare, subkutane und damit wenig belastende Therapie, die keine Chemotherapie, keine Vortherapie zur Reduktion der Tumorlast (debulking) sowie keine langen Herstellungszeiten erfordert.</p> <p>Neben der guten Wirksamkeit zeigte sich unter Epcoritamab in dem betrachteten Patientenkollektiv, welches mehrfach vorbehandelte, komorbide sowie ältere Patienten umfasst, eine gute Verträglichkeit.</p> <p>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) Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) zeigten sich insgesamt nur bei 3,6 % der Patienten Ereignisse mit Common Terminology Criteria for</p> | |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3, wobei diese wenigen Ereignisse innerhalb von im Median 2 Tagen abgeklungen waren. Der Zeitpunkt, wann das CRS auftrat, war in den allermeisten Fällen vorhersehbar nach der ersten vollen Dosisgabe von Epcoritamab. Ein Therapieabbruch aufgrund von CRS trat lediglich bei einem Patienten (0,7 % aller Patienten) auf (8). Zusätzlich handelt es sich bei den immunvermittelten UESI (CRS und immunzellosoziiertes 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 (19).</p> <p>Das Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab ist konsistent mit den bekannten Profilen dieser Wirkstoffklasse. Insgesamt zeigt sich unter Epcoritamab mit Hinblick auf das betrachtete Patientenkollektiv sowie der Schwere der Erkrankung eine gute Verträglichkeit.</p> <p>Dieses 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.</p> <p>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.</p> <p>Basierend auf diesen Ergebnissen hat die DGHO kurz nach der Zulassung bereits im Januar 2024 Epcoritamab in ihre Leitlinie aufgenommen und empfiehlt den Einsatz ab der dritten Therapielinie insbesondere auch für Patienten, bei denen eine CAR-T-Zelltherapie gescheitert ist bzw. die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht bzw. nicht mehr infrage kommen (3).</p> | |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Da auf Basis der vorliegenden bestverfügbaren Evidenz im Kontext der methodischen Anforderungen der frühen Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden kann, leitet AbbVie für Epcoritamab für das vorliegende Anwendungsgebiet für die Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf den folgenden Sachverhalt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| S6, S10 | <p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Bei der Festlegung der zVT hat der G-BA das Anwendungsgebiet von Epcoritamab in zwei Subpopulationen unterteilt: Patienten, die noch für einen zellulären Therapieansatz infrage kommen und solche, für die ein zellulärer Therapieansatz nicht mehr angezeigt ist (1). Aus Sicht von AbbVie berücksichtigt der G-BA in seiner zVT-Herleitung allerdings weder den aktuell geltenden Therapiealgorithmus der relevanten medizinischen Fachgesellschaften noch alle verfügbaren und in der Versorgungsrealität der Patienten relevanten Therapieoptionen (3).</p> <p>Nach Auffassung von AbbVie erfolgt die Therapie in der Drittlinie und späteren Linien des DLBCL patientenindividuell (3,20). AbbVie folgt dem G-BA darin, dass die zVT für die vorliegende Nutzenbewertung eine individualisierte Therapie ist.</p> <p>Im Hinblick auf die Population, die für eine CAR-T-Zelltherapie bzw. für eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation (alloSZT oder autoSZT) infrage kommt, wird vorrangig die CAR-T-Zelltherapie als zVT angesehen. Die alloSZT kommt aufgrund der hohen Toxizität und Mortalität nur noch für wenige Patienten infrage und soll laut Leitlinie lediglich in Einzelfällen bei Patienten nach vorheriger CAR-T-Zelltherapie in Erwägung gezogen werden (3). Die autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) spielt in der</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Laut den vorliegenden Leitlinien stellt eine Salvage-Chemoimmuntherapie unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) insbesondere nach bereits erfolgter CAR-T-Zelltherapie oder für Patientinnen und Patienten, die für eine solche nicht geeignet sind, eine Behandlungsoption dar. Dies ist insbesondere für Patientinnen und Patienten der Fall, bei denen in der zweiten Therapielinie keine Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Eine Salvage-</p> |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Dritt- und weiteren Linie keine relevante Rolle und ist aus Sicht von AbbVie nicht Teil der zVT (3,21).</p> <p>Im Hinblick auf die 2. Subpopulation, die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie bzw. SZT infrage kommt, sieht AbbVie unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinie der DGHO sowie der Versorgungsrealität der Patienten die vom G-BA aufgeführten zVT-Optionen als unvollständig an.</p> <p>Aus Sicht von AbbVie umfassen die relevanten Therapieoptionen in der vorliegenden Indikation bispezifische Antikörper (Epcoritamab oder Glofitamab), Polatuzumab + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid und Loncastuximab-Tesirin (3). Diese sind im Anwendungsgebiet zugelassen, werden von der aktuellen Leitlinie der DGHO als Therapieoptionen empfohlen und sind in der Patientenversorgung etabliert.</p> <p>Da die Therapieoptionen Polatuzumab und Tafasitamab bereits ab der ersten bzw. zweiten Therapielinie im DLBCL zum Einsatz kommen, ist deren Verwendung ab der dritten Therapielinie nicht mehr uneingeschränkt möglich (22).</p> <p>Umso mehr Bedeutung haben in der Drittlinie daher neuere Therapieansätze wie bispezifische Antikörper, die durch Ausnutzung alternativer Wirkmechanismen und Zielstrukturen den Patienten eine effektive, Chemotherapie-freie Therapieoption bieten (22). Aus Sicht von AbbVie sollte der G-BA somit den bispezifischen Antikörper Glofitamab</p> | <p>Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation, wird daher vom G-BA als ein weiterer geeigneter Komparator im Rahmen einer individualisierten Therapie erachtet.</p> <p>Bei den Wirkstoffen Loncastuximab tesirin und Glofitamab handelt es sich um Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen. Für Glofitamab wurde mit Beschluss vom 1. Februar 2024 im Rahme einer Orphan Drug-Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Loncastuximab tesirin und Glofitamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>sowie das Antikörper-Wirkstoffkonjugat Loncastuximab als zVT-Optionen in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigen.</p> <p>Darüber hinaus soll laut Fachgesellschaften die Therapie ab der Drittlinie individualisiert und abhängig von der Vortherapie des Patienten erfolgen (3,20). Für Patienten, die eine vorherige CAR-T-Zelltherapie bekommen haben, wird in der aktuellen Leitlinie, neben der alloSZT für einzelne Patienten, der Einsatz von bispezifischen Antikörpern empfohlen (3). Nur bispezifische Antikörper haben in Zulassungsstudien eine ausreichende Anzahl an Patienten mit vorheriger CAR-T-Zelltherapie eingeschlossen und hinreichende Effektivität bewiesen, sodass eine Zulassung auch in dieser Patientenpopulation ausgesprochen wurde und eine Aufnahme in die Leitlinie erfolgt ist (3). Entsprechend kann hier aus Sicht von AbbVie für Patienten mit vorheriger CAR-T-Zelltherapie nur Glofitamab als zVT herangezogen werden.</p> <p>Die vom G-BA aufgeführte zVT-Option Bestrahlung wird seitens AbbVie aus den folgenden Gründen nicht als Teil der zVT erachtet:</p> <p>Für die zVT-Option Bestrahlung 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 (3). Die lokale Bestrahlung erfolgt daher unterstützend zu einer Arzneimitteltherapie oder im Rahmen von</p> | <p>Bei dem Wirkstoff Odronextamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 22. August 2024). Das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Odronextamab wurde zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland nicht Inverkehr gebracht. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Odronextamab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen.</p> |

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>palliativen Maßnahmen und wird daher nicht als eigenständige gleichwertige Vergleichstherapie angesehen und herangezogen.</p> <p>Zusammenfassend gibt die vom G-BA bestimmte zVT aus Sicht von AbbVie nicht die Empfehlungen der aktuellen Leitlinie und die Versorgungsrealität der Patienten wieder.</p> <p>AbbVie schlägt vor, in der zVT alle zugelassenen, von der aktuellen Leitlinie empfohlenen sowie in der Patientenversorgung etablierten Therapieoptionen im Rahmen einer individualisierten Therapie als zVT zu berücksichtigen. Ohne Berücksichtigung aller zugelassenen Therapieoptionen würde die zVT einen Teil der Versorgungsrealität nicht abdecken. Die derzeit nicht berücksichtigten Therapien Glofitamab und Loncastuximab sollten aus Sicht von AbbVie als zVT-Optionen ergänzt werden.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung A24-108: Epcoritamab DLBCL [Internet]. 2025 [zitiert 2025 Feb 3]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8123/2024-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Epcoritamab_D-1133.pdf
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). [Internet]. 2025 [zitiert 2025 Jan 28]. Available from: <https://fachinfo.de/fi/detail/024157/tepkiny-r-48-mg-injektionsloesung>
3. Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, u. a. Onkopedia Leitlinie der DGHO, OeGHO, SGHSSH und SSMO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom – Leitlinie, Stand: Januar [Internet]. 2024. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
4. European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products: Orphan Maintenance Assessment Report. Tepkinly (epcoritamab). Treatment of diffuse large B-cell lymphoma. 22. September [Internet]. 2023 [zitiert 2025 Jan 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tepkiny-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
5. Crump. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. 2017 Feb 24;
6. Blasi RD, Gouill SL, Bachy E, Cartron G, Beauvais D, Bras FL, u. a. 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.
7. Tomas AA, Fein JA, Fried S, Flynn JR, Devlin SM, Fingrut WB, u. a. Outcomes of first therapy after CD19-CAR-T treatment failure in large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2023;37(1):154–63.
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Epcoritamab (Tepkinly®). Modul 4A.: Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie. [Internet]. 2024 [zitiert 2025 Feb 3]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8121/2024_10_31_Modul4A_Epcoritamab.pdf
9. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Tepkinly [Internet]. 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepkiny-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2022-B-233 – Epcoritamab zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms. 2022.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2020-B-127 – Epcoritamab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms. 2020.
12. 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; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6761/2023_06_30_Modul4A_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf
13. 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; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6194/2022_08_22_Modul4A_Lisocabtagen_maraleucel.pdf
14. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4B. Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom. 2023; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6995/2023_08_31_Modul4B_Tisagenlecleucel.pdf
15. Incyte Biosciences Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tafasitamab (MINJUVI®). Modul 4A. 2021; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5121/2021_08_30_Modul4A_Tafasitamab.pdf
16. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Glofitamab (Columvi®). Modul 4A. 2023; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6897/2023_07_28_Modul4A_Glofitamab.pdf
17. 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. 2023; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7387/2023_12_18_Modul4A_Polatuzumab_RR.pdf
18. 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. 2023; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6660/2023_05_12_Modul4A_Loncastuximab_tesirin.pdf
19. Bücklein VL, Bader P, Bargou RC, Bethge W, Blumenberg V, Borchmann P, u. a. Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen [Internet]. 2020. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html>
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). DGHO Stellungnahme Polatuzumab-Vedotin-BR [Internet]. [zitiert 2025 Jan 28]. Available from: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/polatuzumab/polatuzumab-vedotin-br-stellungnahme-20240423.pdf>

21. Bundesausschuss G. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V. Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (D-867). Stenografisches Wortprotokoll. 20. Februar [Internet]. 2023 [zitiert 2025 Jan 28]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-869/2023-02-20_Wortprotokoll_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867.pdf
22. Wallace DS, Loh KP, Casulo C. How I treat older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2025;145(3):277–89.

5.2 Stellungnahme der Regeneron GmbH

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 13. Februar 2025 |
| Stellungnahme zu | Epcoritamab (Tepkinly®), Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien 2024-11-01-D-1133 |
| Stellungnahme von | Regeneron GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Am 3. Februar 2025 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Epcoritamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL], nach ≥ 2 Vortherapien) auf der Website des G-BA unter der Vorgangsnummer 2024-11-01-D-1133 veröffentlicht.</p> <p>Die Regeneron GmbH (im Folgenden: Regeneron) entwickelt im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären (r/r) DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien ebenfalls einen neuen Wirkstoff und möchte daher im Folgenden zum genannten Verfahren Stellung nehmen.</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------|--|--|
| Abschnitt II 1.3.2, S. II.15 ff. | <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG weist in seiner Bewertung des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation darauf hin, dass wesentliche konzeptionelle Unterschiede zwischen der vorliegenden und früheren Herleitungen der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – der Behandlung des r/r DLBCL in der dritten oder einer späteren Therapielinie – bestehen. Hierbei merkt das IQWiG an, dass die vorliegende Herleitung erstmalig die Anwendung der CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie infolge eines Frührezidivs nach der Erstlinientherapie mitberücksichtigt, was dem gegenwärtigen Therapiealgorithmus gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) entspricht.</p> <p>Des Weiteren gibt das IQWiG an, dass beide Herleitungen eine Vielzahl an Unsicherheiten aufwiesen, sodass unklar bleibe, welche Herleitung zu einer besseren Annäherung an die GKV-Zielpopulation führe.</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> | <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet, liegt aber in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Patientenzahlen vorheriger Verfahren im Anwendungsgebiet. Darüber hinaus wurde erstmalig bei der Berechnung die Anwendung einer CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie infolge eines Frührezidivs berücksichtigt.</p> <p>Zudem wurde vom IQWiG eine Berechnung der Patientenzahlen getrennt für die Patientengruppen a) und b) basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier vorgenommen (Addendum zur Nutzenbewertung vom 4. April 2025). Nach dieser Berechnung liegt der Anteil der beiden Patientengruppen an der gesamten Zielpopulation jeweils ungefähr im Bereich von 50 %. Unsicherheiten ergeben sich insbesondere aufgrund fehlender einheitlicher Kriterien für die Eignung für eine Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation bzw. für eine CAR-T-Zelltherapie.</p> |

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Regeneron begrüßt ausdrücklich, dass die für das Nutzendossier zum Wirkstoff Epcoritamab durchgeführte Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet den aktuellen Therapieempfehlungen folgt und entsprechend die CAR-T-Fähigkeit der Patienten als Kriterium für die Wahl der Zweitlinientherapie berücksichtigt [1]. Durch die hierdurch gewährleistete passgenauere Abbildung des tatsächlichen Patientenflusses entsprechend der gegenwärtigen klinischen Praxis sieht Regeneron den vorliegenden Herleitungsansatz grundsätzlich als gegenwärtig validestes Vorgehen zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation an.</p> <p>Jedoch liegen aus Sicht von Regeneron in einigen Herleitungsschritten im Detail mögliche Unsicherheiten vor, die insbesondere zu einer Überschätzung der Patientenzahlen in der dritten oder späteren Therapielinien führen können. Drei aus Sicht von Regeneron besonders wichtige Aspekte werden im Folgenden ausgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Inzidenz des DLBCL: Als Ausgangspunkt der Herleitung wurde eine prognostizierte Inzidenz des DLBCL herangezogen, die auf einer Extrapolation von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) basiert, die bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen worden | |

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>waren (vgl. Diskussion des IQWiG auf S. II.10 und II.15). Hierbei war das letzte Berichtsjahr, zu dem ein vom ZfKD berichteter Inzidenzwert vorlag, das Jahr 2018. Aus einer von Regeneron beauftragten, aktuellen Datenabfrage beim ZfKD (zum Diagnosecode ICD-10-C83.3, analog zu den früheren Datenabfragen) geht hervor, dass die Fallzahlen der jährlichen Inzidenz sich – entgegen der Extrapolation – in den Folgejahren 2019 bis 2022 nicht wesentlich verändert haben, sondern weitgehend stabil geblieben sind [2]. Im letzten verfügbaren Berichtsjahr 2022 lag die Inzidenz des DLBCL bei Erwachsenen gemäß der aktuellen ZfKD-Abfrage bei 6063 [2]. Unter der Annahme, dass die Inzidenz weiterhin stabil in etwa auf diesem Niveau bleibt, stellt der im Nutzendossier zu Epcoritamab für das Jahr 2024 prognostizierte Wert von 7103 Erwachsenen eine gravierende Überschätzung um möglicherweise bis zu mehr als 15 % dar.</p> <p>2. Therapieraten in Erst- und Zweitlinie: Wie auch vom IQWiG diskutiert (siehe S. II.16), wird in der vorliegenden Herleitung angenommen, dass 100 % der neudiagnostizierten Patienten eine Erstlinientherapie beginnen und dass bei 100 % der Patienten mit Versagen der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie initiiert wird. Somit bleibt unberücksichtigt, dass in der</p> | |

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Behandlungsrealität ein nicht zu vernachlässigender Anteil an Patienten aus verschiedenen Gründen keine Erst- oder Zweitlinientherapie erhält, auch wenn gemäß Leitlinienempfehlungen eine Therapie indiziert ist. So wird in Einzelfallentscheidungen z. B. aufgrund eines hohen Alters, Kontraindikationen oder individueller Entscheidung des Patienten keine Erstlinientherapie initiiert; zudem führen Todesfälle im Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Therapieeinleitung zu einer verringerten tatsächlichen Erstlinientherapierate. Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass mit jeder Therapielinie der Anteil an Patienten größer wird, die infolge der Krankheitsprogression vor Einleitung der nächsten Therapielinie versterben, für die eine weitere systemische Therapie nicht infrage kommt (z. B. aufgrund ihres Allgemeinzustands), oder die keine weitere Therapie wünschen.</p> <p>Basierend auf populationsbezogenen Studien und Ärzteeumfragen mit einem Fokus auf Westeuropa erscheint aus Sicht von Regeneron ein Anteil von ca. 90–95 % an neudiagnostizierten DLBCL-Patienten, die eine Erstlinientherapie beginnen, versorgungsnah [3, 4]. Eine Erstlinientherapierate von 90 % war auch im Nutzendossier zu Polatuzumab Vedotin beim unvorbe-</p> | |

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>handelten DLBCL als Untergrenze angenommen worden [5]. Für die Zweitlinie wurde in der Literatur eine deutlich geringere Therapierate von 64 % in Westeuropa berichtet [4]. Aus Sicht von Regeneron ist zwar davon auszugehen, dass die Zweitlinientherapierate aufgrund der in den letzten Jahren stark gestiegenen Verfügbarkeit hochwirksamer und besser verträglicher Therapieoptionen gegenwärtig bereits merklich höher liegt; dennoch stellt die in der vorliegenden Herleitung getroffene Annahme einer Zweitlinientherapierate von 100 % eine deutliche Überschätzung dar.</p> <p>Selbst unter der konservativen Annahme, dass sowohl in der Erst- als auch der Zweitlinie die Therapierate auf einem hohen Niveau von 95 % liegt, führt die vorliegende Herleitung folglich zu einer deutlichen systematischen Überschätzung der Patientenzahlen um mindestens etwa 10 %.</p> <p>3. Anteil an Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist: Die Bestimmung des Anteils an Patienten, für die nach Scheitern der Erstlinientherapie eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist, basiert in der vorliegenden Herleitung auf einer retrospektiven bevölkerungsbasierten Analyse aus Kanada [6] (vgl. Diskussion des IQWiG auf S. II.11). Unsicherheiten im Hinblick auf</p> | |

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ergeben sich einerseits durch den regionalen, rein kanadischen Fokus der Studie. Andererseits wurde die Eignung einer CAR-T-Zelltherapie retrospektiv auf Basis von Kriterien bestimmt, die sich an den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel orientierten [6]. Auch wenn die Autoren verschiedene Szenarien hinsichtlich der Eignungskriterien berücksichtigt haben, bleibt ungewiss, inwieweit diese die Patientenselektion in der klinischen Praxis im deutschen Versorgungskontext widerspiegeln. So betont die DGHO im Rahmen ihrer aktuellen Therapieempfehlungen, dass eine CAR-T-Zelltherapie auch älteren, ggf. nicht hochdosisfähigen und ggf. komorbiden Patienten angeboten werden soll und dass auf Basis aktueller <i>Real-World</i>-Analysen die Fähigkeit für eine CAR-T-Zelltherapie ohne grundsätzliche Altersgrenze kontext- und produktspezifisch evaluiert werden soll [1, 7].</p> <p>Als grundsätzlich nicht geeignet für eine CAR-T-Zelltherapie werden gemäß Therapiealgorithmus der DGHO Patienten angesehen, die in einer geriatrischen Beurteilung als „<i>frail</i>“ eingestuft wurden. In der Literatur finden sich je nach Einschlusskriterien (Alter der Patienten: ≥ 65 Jahre oder ≥ 70 Jahre) Anteile von 18–</p> | |

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>38 % als <i>frail</i> eingestufte Patienten [8-10]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose des DLBCL liegt bei ca. 65 Jahren [11]; valide Angaben zum medianen Alter beim ersten Rezidiv oder Refraktärität liegen nicht vor. Wendet man daher zur Schätzung des Gesamtanteils an als <i>frail</i> eingestuften Patienten die Spanne von 18–38 % aufgrund des medianen Alters von 65 Jahren auf die Hälfte der Patienten an, ergibt sich ein Gesamtanteil von 9–19 % der Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie grundsätzlich nicht geeignet ist. Ausgehend hiervon könnte in der vorliegenden Herleitung der mit 50–65 % angegebene Anteil an Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist, in relevantem Maße unterschätzt sein. Die Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie ist mit einer geringeren Rezidivrate im Vergleich zu den in der Herleitung berücksichtigten Therapiealternativen verknüpft. Somit ergibt sich eine möglicherweise relevante Überschätzung des Anteils an Patienten, die weitere Therapielinien benötigen und somit Teil der Zielpopulation sind. Es sei jedoch angemerkt, dass die Datenlage zum Anteil an Patienten, die im deutschen Versorgungsalltag tatsächlich eine CAR-T-Zelltherapie als Zweitlinienbehandlung erhalten, aufgrund der erst kürzlichen Zulassung der entsprechenden Wirkstoffe als Zweitlinientherapie</p> | |

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>noch stark begrenzt ist, sodass eine abschließende Beurteilung dieses Aspekts derzeit nicht möglich ist.</p> <p>Zusammenfassend sieht Regeneron die vorliegende Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet als derzeit verlässlichsten Ansatz an, der den Patientenfluss im deutschen Versorgungskontext aufgrund der Berücksichtigung des aktuellen Therapiealgorithmus passgenauer abbildet als Herleitungsansätze vorheriger Nutzenbewertungsverfahren. Regeneron bittet jedoch bei der Bestimmung der Größe der GKV-Population um Berücksichtigung der aufgezeigten möglichen systematischen Abweichungen, insbesondere um Berücksichtigung tatsächlicher Fallzahlen der jährlichen Inzidenz gemäß einer aktuellen Datenabfrage beim ZfKD [2] anstelle der Extrapolation nicht aktueller Daten.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2024): Onkopedia-Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
2. Regeneron GmbH (2024): Datenanfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) zur altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prävalenz und Inzidenz des DLBCL (ICD-10 C83.3). URL: <http://dx.doi.org/10.25646/12923>.
3. Arboe B, Olsen MH, Gørløv JS, Duun-Henriksen AK, Dalton SO, Johansen C, et al. (2019): Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark: a real-life population-based study. *Clin Epidemiol*; 11:207-16.
4. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon EA (2022): Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma*; 63(1):54-63.
5. Roche Pharma AG (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Polatuzumab Vedotin (POLIVY®) Modul 3A. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7338/2023_12_18_Modul3A_Polatuzumab_1L.pdf.
6. Puckrin R, Stewart DA, Shafey M (2022): Real-World Eligibility for Second-Line Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Large B Cell Lymphoma: A Population-Based Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy*; 28(4):218.e1-.e4.
7. Dreger P, Corradini P, Gribben JG, Glass B, Jerkeman M, Kersten MJ, et al. (2023): CD19-directed CAR T cells as first salvage therapy for large B-cell lymphoma: towards a rational approach. *The Lancet Haematology*; 10(12):e1006-e15.
8. Isaksen KT, Mastroianni MA, Rinde M, Rusten LS, Barzenje DA, Ramslien LF, et al. (2021): A simplified frailty score predicts survival and can aid treatment-intensity decisions in older patients with DLBCL. *Blood Adv*; 5(22):4771-82.
9. Merli F, Luminari S, Tucci A, Arcari A, Rigacci L, Hawkes E, et al. (2021): Simplified Geriatric Assessment in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*; 39(11):1214-22.
10. Tucci A, Martelli M, Rigacci L, Riccomagno P, Cabras MG, Salvi F, et al. (2015): Comprehensive geriatric assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective multicenter evaluation in 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL). *Leuk Lymphoma*; 56(4):921-6.
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2022): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL [Zugriff: 15.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OL_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.

5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 20.02.2025 |
| Stellungnahme zu | Epcoritamab (Tepkinly®) Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) (Vorgangsnummer 2024-11-01-D-1133) |
| Stellungnahme von | Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Am 03.02.2025 veröffentlichte der G-BA eine Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Epcoritamab [1]. In der vorliegenden Nutzenbewertung von Epcoritamab (Tepkinly®) wird nach Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus die folgende Indikation betrachtet: 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 [2].</p> <p>Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Epcoritamab Stellung zu beziehen. Der Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [3], daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Epcoritamab auch BMS.</p> <p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Tumoransprechens</p> <p>Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei den Endpunkten Gesamtansprechen (Overall Response Rate, ORR), Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR), Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) und Dauer des kompletten Ansprechens (Duration of Complete Response, DoCR) um patientenrelevante Endpunkte.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>ORR, DoR, CR und DoCR sind wichtige Prognosefaktoren im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) und mit einer spürbaren Verbesserung der Krankheitssymptome und Verringerung der Belastung der Patient:innen verbunden [4].</p> <p>Laut IQWiG-Methodenpapier ist das Gefühl, das Wahrnehmen von Funktionen und Aktivitäten sowie das Überleben von Patient:innen als patientenrelevant anzusehen [5]. Das Erreichen eines Ansprechens ist ein positiver prognostischer Faktor für das Überleben und daher relevant für die Therapieentscheidung, da ein rezidiertes oder refraktäres aggressives B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom unbehandelt rasch zum Tode führt [6]. Aus diesem Grund hat das Ansprechen nicht nur eine klinische Bedeutung, sondern beeinflusst auch die Psyche der Patient:innen. Das Ansprechen auf die Therapie ist für Patient:innen ein messbarer Erfolg in der Behandlung und kann positive Gefühle wie Hoffnung oder Zukunftsglaube hervorrufen oder verstärken. Das Ausbleiben eines solchen Ansprechens hingegen kann negative Gefühle wie z. B. Angst, Wut und Traurigkeit auslösen oder weiter verstärken [7]. Zusammenfassend wird daher der Endpunkt Ansprechen inklusive der genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Einzelkomponenten aufgrund des direkten Zusammenhangs zum Überleben und insbesondere zur Gefühlswelt von Patient:innen als patientenrelevant erachtet.</p> <p>BMS befürwortet die Würdigung und Anerkennung von Ergebnissen zum Tumoransprechen im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> | |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)</p> <p>BMS weist darauf hin, dass es sich beim PFS in der Indikation DLBCL um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.</p> <p>Das PFS wird im gesamten Feld der Onkologie in klinischen Studien neben dem Ansprechen, der Heilungsrate und der Überlebensrate von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als wesentlicher Endpunkt gefordert und als relevant angesehen [6, 8, 9]. Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität und umfasst die Ereignisse „Tod“ und „Progression“. Das Ereignis „Tod“ ist als solches unbestritten patientenrelevant. Die Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) zur Evaluierung von Krebsmedikamenten gibt zudem an, dass das PFS ein Kriterium für den Patientennutzen darstellt, wenn der Behandlungserfolg die Toxizitäts- und Toleranzprobleme ausgleicht [8]. Da das PFS objektiv den direkten Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf misst, handelt sich um einen wichtigen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Krebstherapie.</p> <p>Die Diagnose einer fortschreitenden Erkrankung ist für viele Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen ein psychisch sehr belastendes Ereignis, das direkte Auswirkungen auf den Alltag und die weitere Behandlung hat. Eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004 bestätigte, dass die größte Angst vieler Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen das Fortschreiten der Krankheit ist [10].</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Eine weitere Studie von Dabisch et al. aus dem Jahr 2014 unterstützt den von Patient:innen empfundenen positiven psychologischen Einfluss eines verlängerten PFS und zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem PFS und der Lebensqualität sowie einem verbesserten Gesundheitszustand gibt [11].</p> <p>Für Patient:innen mit einem DLBCL wurde in einer Datenbankanalyse der Surrogate Endpoint for Aggressive Lymphoma (SEAL)-Kollaboration mit 5.853 Patient:innen bereits eine signifikante Korrelation eines längeren PFS mit einem längeren Gesamtüberleben gezeigt [12]. Daher wird der Endpunkt PFS als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens einen direkten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und das Überleben hat und aufgrund der direkten Betroffenheit der Patient:innen als patientenrelevant eingestuft werden kann.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 07.02.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-108>.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025). Fachinformation Tepkinly®: Stand Januar 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024156>, abgerufen am: 11.02.2025.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024. Fachinformation BREYANZI®: Stand August 2024. Verfügbar unter: <https://fi.bms.de/Breyanzi>, abgerufen am: 11.02.2025.
4. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, Reddy NM, Karmali R, Umyarova E, et al. (2017): Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. American Journal of Hematology; 92(2):e24615.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden – Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 07.02.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2024): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Januar 2024. [Zugriff: 07.02.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
7. National Cancer Institute (NCI) (2023): Feelings and Cancer. [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>.
8. European Medicines Agency (EMA) (2023): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Stand: 18. November 2023. [Zugriff: 07.02.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
9. Food and Drug Administration (FDA) (2018): Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry [Zugriff: 07.02.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
10. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. (2004): Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer; 91(3):504-11.
11. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. (2014): Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. Health Economics Review; 4(1):2.

12. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. (2018): 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*; 29(8):1822-7.

5.4 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| | |
|-------------------|-------------------------------|
| Datum | 21.02.2025 |
| Stellungnahme zu | Epcoritamab (Tepkinly) |
| Stellungnahme von | Swedish Orphan Biovitrum GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Epcoritamab (Tepkinly) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 03.02.2023 auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht wurde [1].</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab nach Aufhebung des Orphan Drug-Status im zugelassenen Anwendungsgebiet (AWG) zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelliges B Zell Lymphom (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL) nach mindestens zwei systemischen Therapien [1-3].</p> <p>Versorgungssituation im AWG</p> <p>Das DLBCL ist ein besonders aggressiv verlaufender Subtyp der Non-Hodgkin-Lymphome [4]. Die kombinierte Immuntherapie im Rahmen der Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL hat in der Indikation enorme Behandlungsfortschritte mit sich gebracht [5-9]. Jedoch erleidet ein beträchtlicher Anteil der behandelten Patientinnen und Patienten ein Rezidiv oder spricht nicht adäquat bzw. gar nicht auf die Therapie an [10-13], sodass es sich bei diesem Patientenkollektiv um eine nur schwer behandelbare Patientenpopulation handelt. Die der Nutzenbewertung zu Epcoritamab zugrundeliegende Zulassungspopulation adressiert exakt diese Patientinnen und Patienten, die nicht auf ihre Vortherapie angesprochen haben [1]. Eine refraktäre</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Erkrankung geht für die Patientinnen und Patienten mit einer deutlichen Verschlechterung der Krankheitsprognose einher [5]. Die Mehrheit der behandelten Patientinnen und Patienten spricht nicht oder nicht ausreichend auf weitere Therapieansätze an und verstirbt binnen weniger Monate an den Folgen dieser aggressiven Lymphom-Erkrankung [14]. Es besteht folglich ein enorm hoher ungedeckter klinischer Bedarf an neuen Therapien in der Indikation des DLBCL.</p> <p>Einordnung der Stellungnahme</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist in Besitz der Vermarktungsrechte von Loncastuximab tesirin (Zulassungsinhaber: ADC Therapeutics (NL) B. V.) für den europäischen Markt. Loncastuximab tesirin wurde am 20.12.2022 seitens der europäischen Kommission als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des r/r DLBCL und des hochmalignen B Zell Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zugelassen und ist seit dem 15.05.2023 auf dem deutschen Markt verfügbar [15, 16].</p> <p>Sobi beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Epcoritamab, da es im Rahmen des Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie für zukünftige Therapien in (angrenzenden) AWGs von allgemeiner Bedeutung sind.</p> <p>Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zu der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im betreffenden AWG.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| Seite I.10 der Nutzen- bewer- tung | <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG legt im Rahmen der Nutzenbewertung die vom G-BA bestimmte zVT wie folgt dar [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ○ Tisagenlecleucel ○ Axicabtagen-Ciloleucel ○ Lisocabtagen maraleucel ○ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) oder ▪ R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder ▪ R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) <p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p> | <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:</p> <p>c) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen</u> und</p> <p>d) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</u></p> <p>Patientengruppe a)</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel, einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie</p> |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ R-GDP oder ▪ R-DHAP oder ▪ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie • Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ○ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab ○ Tafasitamab + Lenalidomid ○ Bestrahlung“ <p>Anmerkung: Loncastuximab tesirin (Zynlonta) ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zugelassen [16]. Somit stellt Zynlonta grundsätzlich für beide Fragestellungen eine geeignete Therapieoption dar.</p> | <p>mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie bestimmt.</p> <p>Patientengruppe b)</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Pola-BR, Tafasitamab + Lenalidomid und Bestrahlung bestimmt.</p> <p>Bei den Wirkstoffen Loncastuximab tesirin und Glofitamab handelt es sich um Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen. Für Glofitamab wurde mit Beschluss vom 1. Februar 2024 im Rahmen einer Orphan Drug-Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Loncastuximab tesirin und Glofitamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Der G-BA geht davon aus, dass Patienten, die unter Fragestellung 1 fallen, für eine Therapie mit kurativer Intention geeignet sind, während diejenigen, die unter Fragestellung 2 fallen, nicht für eine Therapie mit kurativer Intention in Betracht kommen. Es wird davon ausgegangen, dass Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr vorherigen systemischen Therapien, für die ein kurativer Therapieansatz verfolgt wird eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage in Frage kommt. Allerdings kann auch im Rahmen der Behandlung mit Zynlonta eine Kuration erzielt werden, sodass die Therapie nicht per se mit einem palliativen bzw. nicht-kurativen Therapiesetting verbunden sein muss. Sobi widerspricht dieser grundsätzlichen Differenzierung des G-BA nach kurativer und palliativer Intention, die unter anderem auf die Verfügbarkeit von Daten über einen längeren Beobachtungshorizont zurückgeführt werden kann [17]. Sobald Daten zu längeren Nachbeobachtungszeiten verfügbar sind, ist davon auszugehen, dass neben CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation auch noch weitere Wirkstoffe wie Zynlonta als zVT in Fragestellung 1 Berücksichtigung finden werden.</p> <p>Eine Bestrahlung ist im AWG primär im Rahmen der Erstlinientherapie indiziert bzw. bei lokalisierter Erkrankung bei</p> | <p>Eine Strahlentherapie kann entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen.</p> |

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Auftreten eines Rezidivs. Der Empfehlungsgrad im rezidierten und refraktären Krankheitsstadium ist verglichen zu den medikamentösen Behandlungsempfehlungen als schwach einzustufen [11]. | |

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A24-108*. 2025. 20.02.2025]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8123/2024-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Epcoritamab_D-1133.pdf.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Fachinformation tepkinly® 48 mg Injektionslösung (Stand: 01/2025)*. 2025. 20.02.2025]; Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024157/tepkinly-r-48-mg-injektionsloesung>.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. *Fachinformation tepkinly® 4 mg/0,8 ml Injektionslösung (Stand: 01/2025)*. 2025. 20.02.2025]; Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024156/tepkinly-r-4-mg-0-8-ml-injektionsloesung>.
4. Liu, Y. and S.K. Barta, *Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment*. Am J Hematol, 2019. **94**(5): p. 604-616.
5. Lenz G, C.B., Glaß B, Keil F, and Klapper W *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. 2024. 20.02.2025]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
6. Coiffier, B., et al., *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma*. N Engl J Med, 2002. **346**(4): p. 235-42.
7. Pfreundschuh, M., et al., *Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)*. Lancet Oncol, 2008. **9**(2): p. 105-16.
8. Salles, G., et al., *Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience*. Adv Ther, 2017. **34**(10): p. 2232-2273.
9. Habermann, T.M., et al., *Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(19): p. 3121-7.
10. Coiffier, B., et al., *Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte*. Blood, 2010. **116**(12): p. 2040-5.
11. Borchmann P and Skoetz N. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten - Version 1.0 - AWMF-Registernummer: 018/038OL*. . 2022. 20.02.2025]; Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf.
12. Sarkozy, C. and L.H. Sehn, *Management of relapsed/refractory DLBCL*. Best Pract Res Clin Haematol, 2018. **31**(3): p. 209-216.

13. Sehn, L.H. and R.D. Gascoyne, *Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity*. Blood, 2015. **125**(1): p. 22-32.
14. Crump, M., et al., *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study*. Blood, 2017. **130**(16): p. 1800-1808.
15. Europäische Kommission (EC). *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 20.12.2022 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel "Zynlonta - Loncastuximab tesirin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates*. . 2022. 20.02.2025]; Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221220157775/dec_157775_de.pdf.
16. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). *Fachinformation Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 11/2024)*. 2024. 20.02.2025]; Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023980/zynlonta-10-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Loncastuximab tesirin (D-936) am 25. September 2023*. 2023. 20.02.2025]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-955/2023-09-25_Wortprotokoll_Loncastuximab-Tesirin_D-936.pdf.

5.5 Stellungnahme des vfa

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 24.02.2025 |
| Stellungnahme zu | Epcoritamab (Tepkinly) |
| Stellungnahme von | vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Februar 2025 eine Nutzenbewertung zu Epcoritamab (Tepkinly) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Epcoritamab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien. Der G-BA unterteilt in Patient:innen, A) für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt und legt hier Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, einer Induktionstherapie mit R-GDP oder R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, einer Induktionstherapie mit R-GDP oder R-DHAP oder R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für Patient:innen B), für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt, legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, und Bestrahlung fest. Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Der Hersteller legt eine einarmige Studie vor und beansprucht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

5.6 Stellungnahme der AkdÄ

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 24. Februar 2025 |
| Stellungnahme zu | Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]) Nr. 1927, A24-108, Version 1.0, Stand: 30.01.2025 |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de) |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Einleitung</p> <p>Epcoritamab ist ein humanisierter bispezifischer IgG1-Antikörper, der an ein spezifisches extrazelluläres Epitop von CD20-Antigenen auf B-Zellen und an CD3-Antigenen auf T-Zellen bindet. Die Wirkung von Epcoritamab beruht auf der gleichzeitigen Einbindung von CD20-exprimierenden Krebszellen und CD3-exprimierenden endogenen T-Zellen durch Epcoritamab, wodurch eine spezifische T-Zell-Aktivierung und eine T-Zell-vermittelte Abtötung von CD20-exprimierenden Zellen induziert werden.</p> <p>Die Fc-Region von Epcoritamab wird ausgeschaltet, um zielunabhängige Immuneffektormechanismen zu verhindern, wie z. B. antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), komplementabhängige zelluläre Zytotoxizität (complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP) (1).</p> <p>Epcoritamab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie.</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | |
|---|--|--|------------|---|---|--|--|---|---|--|
| | <p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Epcoritamab</p> <table border="1" data-bbox="331 679 1205 1374"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 679 454 751">Fragestellung</th> <th data-bbox="454 679 719 751">Indikation</th> <th data-bbox="719 679 1205 751">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 751 1205 823">Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien,</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 823 454 1374">1</td> <td data-bbox="454 823 719 1374">für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt^{b,c}</td> <td data-bbox="719 823 1205 1374"> Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Tisagenlecleucel • Axicabtagen-Ciloleucel • Lisocabtagen maraleucel • einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GDP oder ○ R-DHAP oder ○ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie • einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GDP oder ○ R-DHAP oder ○ R-ICE </td> </tr> </tbody> </table> | Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, | | | 1 | für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt ^{b,c} | Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Tisagenlecleucel • Axicabtagen-Ciloleucel • Lisocabtagen maraleucel • einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GDP oder ○ R-DHAP oder ○ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie • einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GDP oder ○ R-DHAP oder ○ R-ICE |
| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | | | | | | | | |
| Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, | | | | | | | | | | |
| 1 | für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt ^{b,c} | Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Tisagenlecleucel • Axicabtagen-Ciloleucel • Lisocabtagen maraleucel • einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GDP oder ○ R-DHAP oder ○ R-ICE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie • einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GDP oder ○ R-DHAP oder ○ R-ICE | | | | | | | | |
| | | Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|---|
| | | <p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p> | |
| | 2 | <p>für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt^d</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab • Tafasitamab + Lenalidomid • Bestrahlung | |
| | <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt.</p> <p>CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid</p> | | |
| | <p>Die AkdÄ stimmt der ZVT zu.</p> <p>Für die erste Fragestellung (CAR-T- und Transplantations-geeignet) wird in den allermeisten Fällen eine CAR-T-Zelltherapie als alternative Therapie infrage kommen. Eine autologe Transplantation in dritter Therapielinie wird nur selten angewendet, eine allogene Transplantation ist insbesondere eine Option in dritter Therapielinie bei spätem Rezidiv, bei wenigen, ausgewählten Patientinnen und Patienten.</p> | | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Für die zweite Fragestellung sind neben der festgelegten ZVT auch Glofitamab und Loncastuximab-Tesirin zugelassen und sinnvoll einzusetzen. Eine Bestrahlung wird nur für sehr wenige Patientinnen und Patienten infrage kommen.</p> <p>Insofern und unabhängig von den oben aufgeführten Hinweisen sind alle Vergleichstherapien aufwendige und teure Therapieoptionen.</p> | <p>Bei den Wirkstoffen Loncastuximab tesirin und Glofitamab handelt es sich um Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen. Für Glofitamab wurde mit Beschluss vom 1. Februar 2024 im Rahmen einer Orphan Drug-Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Loncastuximab tesirin und Glofitamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |
| | <p><u>Verfügbare Daten</u></p> <p>Es wurden keine vergleichenden Daten zu Epcoritamab in den vorliegenden Fragestellungen eingereicht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat Daten der noch laufenden, zulassungsrelevanten, multizentrischen, multinationalen, einarmigen klinischen Studie der Phase I/II EPCORE NHL-1 vorgelegt (2).</p> <p>Diese Daten sind für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Epcoritamab nicht geeignet.</p> <p>Bei einer im Januar 2021 aufgelegten randomisierten Studie zum Vergleich von Epcoritamab mit Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin oder</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| <p>Dossier pU Modul 4A S. 105</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 114</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 131</p> | <p>Bendamustin + Rituximab (EPCORE DLBCL-1, NCT04628494, (3)) bei rezidiviertem oder refraktärem DLCBL wurde nach Angabe von „clinicaltrials.gov“ (4) bis heute (10.02.2025) nicht rekrutiert.</p> <p>Für eine Studie zum Vergleich von Epcoritamab + Lenalidomid mit Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin bei rezidiviertem oder refraktärem DLCBL (NCT06508658, (5)) wird erst seit August 2024 rekrutiert.</p> <p>Kurzfristig sind für Epcoritamab in dieser Indikation keine belastbaren Daten zur frühen Nutzenbewertung erwartbar.</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p><u>Medianes Überleben in Monaten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 19,4 (95 % Konfidenzintervall [CI] 11,7–27,7) <p><u>Geschätzte 24-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 45,0 % (95 % CI 36,3–53,5 %) <p>Ansprechrate</p> <p>Es erreichten 40,3 % der Patientinnen und Patienten ein komplettes Ansprechen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>Von den insgesamt 139 Patientinnen und Patienten hatten 138 (99,3 %) ein UE jeglichen Grades, 96 (69,1 %) ein schweres UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 sowie 95 (68,3 %) ein schwerwiegendes UE (SUE). Bei 22 (15,8 %) Patientinnen und Patienten führten UE zum Behandlungsabbruch und bei 17 (12,2 %) zum</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|--|
| Dossier pU Modul 4G (Anhang) S. 10 | <p>Tod. Außerdem erlitten 40/139 (28,8 %) Patientinnen und Patienten ein schweres Zytokinfreisetzungssyndrom.</p> <p>Diese Daten zeigen eine nicht unerhebliche Toxizität von Epcoritamab.</p> | |
| | <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Epcoritamab ist offensichtlich auch in der dritten Therapielinie noch eine wirksame Therapieoption mit allerdings nicht ganz unerheblichen Nebenwirkungen.</p> <p>Ein „dramatischer Effekt“, der einen Zusatznutzen ohne randomisierten Vergleich ermöglichen könnte, ist aus den Daten nicht ableitbar.</p> <p>Die AkdÄ stimmt somit der Einschätzung des IQWiG zu. Die eingereichten Daten eignen sich nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Epcoritamab in der vorliegenden Indikation, ein Zusatznutzen für Epcoritamab ist somit in keiner der Fragestellungen belegt.</p> | <p>Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie GCT3013-01 vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie GCT3013-01 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Epcoritamab geeignet. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p> |
| | <p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, für die eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltherapie infrage kommt (Fragestellung 1) sowie für Erwachsene, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltherapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2) ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Literatur

1. AbbVie Deutschland GmbH Co. KG. Fachinformation "Tepkinly® 48 mg Injektionslösung"; August 2024.
2. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia* 2024; 38(12):2653–62. doi: 10.1038/s41375-024-02410-8.
3. Thieblemont C, Clausen MR, Sureda Balari A, Zinzani PL, Fox C, Kim SY et al. Phase 3 trial (GCT3013-05) of epcoritamab versus standard of care in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Hematological Oncology* 2021; 39(S2):341-342. doi: 10.1002/hon.162_2880.
4. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04628494?term=NCT04628494&rank=1>. Letzter Zugriff: 11. Februar; 2025.
5. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06508658?term=NCT06508658&rank=1>. Letzter Zugriff: 11. Februar; 2025.

5.7 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

| | |
|-------------------|------------------------|
| Datum | 24. Februar 2025 |
| Stellungnahme zu | Epcoritamab/ Tepkinly® |
| Stellungnahme von | Gilead Sciences GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 02.04.2025 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Epcoritamab, Handelsname Tepkinly®, in der folgenden Indikation [1]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell Lymphom (Diffuse Large B-cell Lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. <p>Gilead Sciences GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung zu folgendem Thema:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zweckmäßige Vergleichstherapie und Anzahl der Patienten in der Zielpopulation | <p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Auf Basis der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wird das zugelassene Anwendungsgebiet in zwei Subpopulationen unterteilt:</p> <p>a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, <u>die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tisagenlecleucel, • Axicabtagen-Ciloleucel, • Lisocabtagen maraleucel, | <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und ist hinsichtlich der Eignung bzw. der Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Gemäß S3-Leitlinie liegen diesbezüglich distinkte Behandlungsempfehlungen auf der einen</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) oder ○ R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder ○ R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) <p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,</p> <ul style="list-style-type: none"> • einer Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) oder ○ R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder ○ R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) <p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie. Gemäß G-BA kommt bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine allogene Stammzelltransplantation bei denjenigen infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, <u>die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt:</u></p> | <p>Seite für eine Therapie in primär kurativer Intention, wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation, und auf der anderen Seite eine Therapie in primär palliativer Intention vor. Auch aus der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und German Lymphoma Alliance (GLA) geht hervor, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung im Rezidiv oder bei Refraktärität die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie einen relevanten Parameter darstellt. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen in Abhängigkeit von der Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation zu differenzieren.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, • Tafasitamab + Lenalidomid, • Bestrahlung <p>Die dargestellten zweckmäßige Vergleichstherapien sowie die daraus resultierenden Subgruppen unterscheiden sich von den Subpopulationen im Verfahren von Polatuzumab Vedotin für dieselbe Therapielinie (Verfahren vom 01.01.2024)[2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3L+ DLBCL Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach dem Versagen von mehr als zwei Linien systemischer Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommt und für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt: Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel. • 3L+ DLBCL Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL nach dem Versagen von mehr als zwei Linien systemischer Therapie, für die weder eine CAR-T-Zelltherapie noch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen: Therapie nach ärztlicher Entscheidung unter Berücksichtigung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Monotherapie mit Pixantron und Bestrahlung. <p>Gleichsetzung von Hochdosistherapie und CAR-T-Zelltherapie</p> <p>Es stellt sich die Frage, ob die neue definierte zweckmäßige Vergleichstherapie impliziert, dass die Hochdosistherapie und die CAR-T-Zelltherapie als gleichwertige Therapieoptionen betrachtet werden. Daten aus der Praxis zeigen, dass die CAR-T-Zelltherapie bei Patienten durchgeführt werden kann, die für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen[3].</p> | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Mögliche Subpopulationen basierend auf dem vergangenen Verfahren von Polatuzumab Vedotin und der derzeitigen zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Basierend auf dem Polatuzumab Vedotin-Verfahren[2] könnten drei Subpopulationen sinnvoll sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommt, aber keine Stammzelltransplantation. • Patienten, für die weder eine CAR-T-Zelltherapie noch eine Stammzelltransplantation infrage kommt. • Patienten, für die sowohl eine CAR-T-Zelltherapie als auch eine Stammzelltransplantation infrage kommen. <p>Laut der Onkopedia-Leitlinie sollten bispezifische Antikörper in der Regel erst nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie eingesetzt werden[4]. Patienten, die bereits in der zweiten oder dritten Therapielinie eine CAR-T-Therapie erhalten haben, sind somit nicht mehr für eine erneute CAR-T-Therapie geeignet.</p> <p>Basierend auf dem Therapieziel könnten zwei Subpopulationen unterschieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für die eine Therapie mit kurativer Intention infrage kommt. • Patienten, für die eine Therapie mit kurativer Intention nicht infrage kommt. <p>Allerdings gelten bislang nur CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation als kurative Optionen[4]. Dies wirft die Frage auf, ob es sinnvoll ist, eine als kurativ etablierte Therapie mit einer Option zu vergleichen, deren kurative Wirksamkeit noch nicht nachgewiesen ist.</p> <p>Weitere unberücksichtigte Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Zu den Therapieoptionen in der Drittlinienbehandlung, die derzeit nicht als kurativ gelten, gehören[4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glofitamab | <p>Bei den Wirkstoffen Loncastuximab tesirin und Glofitamab handelt es sich um Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen. Für Glofitamab wurde mit Beschluss vom 1. Februar 2024 im Rahme einer Orphan Drug-Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Loncastuximab tesirin und Glofitamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Loncastuximab Tesirin <p>Fehlende einheitliche Kriterien für die Therapieeignung</p> <p>Wie das IQWiG betont, gibt es derzeit keine einheitlichen Kriterien für die Eignung sowohl einer Hochdosistherapie als auch einer CAR-T-Zelltherapie, und die Bewertung hängt von vielen individuellen Patientenfaktoren ab, darunter Alter, Komorbiditäten und Vorbehandlung[2].</p> <p>Die S3-Leitlinie hebt hervor, dass der Begriff "transplant eligible" international eingeführt wurde, ohne dass eine einheitliche und klare Definition vorliegt[5].</p> <p>Die Onkopedia-Leitlinie betont, dass die Eignung zur CAR-T-Zelltherapie kontext- und produktspezifisch bewertet werden sollte[4].</p> <p>Angesichts dieser Aspekte sind alle Schlussfolgerungen bezüglich der Anzahl der Patienten mit Unsicherheit behaftet. Die Frage bleibt, ob es überhaupt möglich ist, diese Populationen klar abzugrenzen oder ob dies immer vom behandelnden Arzt abhängt, da die Eignung von vielen individuellen Patientenfaktoren abhängt und möglicherweise auf Fall-zu-Fall-Basis getroffen wird.</p> | <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet, liegt aber in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Patientenzahlen vorheriger Verfahren im Anwendungsgebiet. Darüber hinaus wurde erstmalig bei der Berechnung die Anwendung einer CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie infolge eines Frührezidivs berücksichtigt.</p> <p>Zudem wurde vom IQWiG eine Berechnung der Patientenzahlen getrennt für die Patientengruppen a) und b) basierend auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier vorgenommen (Addendum zur Nutzenbewertung vom 4. April 2025). Nach dieser Berechnung liegt der Anteil der beiden Patientengruppen an der gesamten Zielpopulation jeweils ungefähr im Bereich von 50 %. Unsicherheiten ergeben sich insbesondere aufgrund fehlender</p> |

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

| | |
|----------------------|---|
| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | einheitlicher Kriterien für die Eignung für eine Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation bzw. für eine CAR-T-Zelltherapie. |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. IQWiG-Berichte – Nr. 1927. Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2025 24.02.2025. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8123/2024-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Epcoritamab_D-1133.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. IQWiG-Berichte – Nr. 1749. Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL)– Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2024 24.02.2025. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7389/2024-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Polatuzumab-Vedotin_D-1012.pdf.
3. Vic S, Lemoine J, Armand P, Lemonnier F, Houot R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. Eur J Cancer. 2022;175:246-53. Epub 2022/09/28. doi: 10.1016/j.ejca.2022.08.019
10.1016/j.ejca.2022.08.019. Epub 2022 Sep 24. PubMed PMID: 36166850.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom2024 24.02.2025. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
5. Leitlinienprogramm O. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten [19.04.2024]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Lan_gversion_1.0.pdf.

5.8 Stellungnahme DGHO, GLA

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 24. Februar 2025 |
| Stellungnahme zu | Epcoritamab |
| Stellungnahme von | DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GLA, German Lymphoma Alliance |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

| Allgemeine Anmerkung | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-----------------------|--------------------|---|--------------------|-------|--|-------|--|--------------|--------------------|--------------|--------------------|--|--|-----------------------|--------------|--------------|---|--|--|-----------------------|--------------|--------------|---|--|--|
| <p>1. Zusammenfassung</p> <p>Mit diesem Verfahren wird Epcoritamab (Tepkinly®) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus erneut bewertet. Epcoritamab ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit DLBCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Epcoritamab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Für CAR-T Zelltherapie oder SZT geeignet</td> <td>CAR-T Zelltherapie: Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, oder Induktionstherapie, gefolgt von autologer oder allogener SZT</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Für CAR-T Zelltherapie oder SZT nicht geeignet</td> <td>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid Bestrahlung</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> | | | | Subgruppen | ZVT | pU | | IQWiG | | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Für CAR-T Zelltherapie oder SZT geeignet | CAR-T Zelltherapie: Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, oder Induktionstherapie, gefolgt von autologer oder allogener SZT | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - | Für CAR-T Zelltherapie oder SZT nicht geeignet | Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid Bestrahlung | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. | |
| Subgruppen | ZVT | pU | | | | IQWiG | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Für CAR-T Zelltherapie oder SZT geeignet | CAR-T Zelltherapie: Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel, oder Induktionstherapie, gefolgt von autologer oder allogener SZT | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Für CAR-T Zelltherapie oder SZT nicht geeignet | Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid Bestrahlung | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: DGHO, GLA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <div data-bbox="161 363 1382 434" style="border: 1px solid black; height: 44px; width: 545px; margin-bottom: 10px;"></div> <p data-bbox="161 454 1198 475">Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie, SZT - Stammzelltransplantation</p> <p data-bbox="161 555 459 576">Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul data-bbox="161 611 1382 1157" style="list-style-type: none"> • Die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend weitgehend der Versorgung. Bei den für CAR-T Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht geeigneten Pat. fehlen Loncastuximab und die in dieser Indikation zugelassene Chemotherapie. • Basis dieser Nutzenbewertung sind Daten der Phase-I/II-Studie GCT3013-01. Aus der Gesamtstudie wurde im Dossier eine Kohorte von 139 zulassungskonformen Pat. ausgewertet. • Die Zahlen im Dossier des pU entsprechen dem ersten Verfahren. Im September 2024 wurde eine zweite Auswertung der Zulassungsstudie publiziert, diese umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Pat. mit großzelligem B-Zell-Lymphom. Die Ergebnisse weichen nur geringfügig von der Primärpublikation ab. • Epcoritamab führte zu einer Rate kompletter Remissionen von 40,3%, einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 19,4 Monaten und einer Überlebensrate von 45,0% nach 24 Monaten. • Die meisten, schweren Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren hämatologisch. Ein Zytokin-Release-Syndrom (CRS) wurde bei in der Gesamtstudie bei 49,7% der Pat. dokumentiert, neurologische Ereignisse bei 6,4% der Pat. auf. <p data-bbox="161 1185 1382 1361">Epcoritamab ist ein bispezifischer Antikörper zur Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien. Es wird eine – für dieses prognostisch ungünstige Patientenkollektiv - hohe Rate an kompletten Remissionen induziert, die zum Teil langfristig anhalten. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber den Therapiealternativen ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Die Nebenwirkungen sind gut beherrschbar.</p> | <p data-bbox="1406 496 2067 1034">Bei den Wirkstoffen Loncastuximab tesirin und Glofitamab handelt es sich um Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für Loncastuximab tesirin wurde mit Beschluss des G-BA vom 2. November 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen. Für Glofitamab wurde mit Beschluss vom 1. Februar 2024 im Rahme einer Orphan Drug-Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p data-bbox="1406 1062 2067 1209">Loncastuximab tesirin und Glofitamab werden somit auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |

Stellungnehmer: DGHO, GLA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>2. Einleitung</p> <p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode [1, 2]. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.</p> <p>In der aktuellen WHO-Klassifikation werden unterschieden [3]:</p> <ul style="list-style-type: none">- DLBCL (Diffuse Large B Cell Lymphoma) not otherwise specified (NOS)- DLBCL/HGBL (High-Grade B-Cell Lymphoma) mit <i>MYC</i> und <i>BCL2</i> Rearrangement. | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>3. Stand des Wissens</p> <p>Der Therapieanspruch beim DLBCL ist kurativ. Bisherige, kurative Optionen im Rezidiv oder bei Refraktärität nach mindestens zwei Therapien sind der Einsatz von CAR-T-Zellen, sowie die Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation. Die Therapieoptionen sind graphisch in der Abbildung dargestellt [1]:</p> | <p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <pre> graph TD A[Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom Rezidiv / Refraktarität] --> B[CAR-T-fähig] A --> C[Frail, nicht CAR-T-fähig] B --> D[Primär refraktär/ frühes Rezidiv (≤12 Monate)] B --> E[Spätrezidiv (>12 Monate)] D --> F["CAR-T Zellen (Axicabtagen-Ciloleuceel, Lisocabtagen-Maraleuceel)"] F --> G[Refraktarität/ Rezidiv] G --> H[Allogene SZT] G --> I[Epcoritamab oder Glofitamab] E --> J[Hochdosisfähig] E --> K[Nicht-Hochdosisfähig] J --> L["Platinhaltige Salvage Hochdosistherapie mit autologer SZT"] L --> M[Refraktarität/ Rezidiv] M --> N[CAR-T Zellen] K --> O["Polatuzumab + BR oder Tafasitamab + Lenalidomid oder Immunchemotherapie"] O --> P[Refraktarität/ Rezidiv] P --> Q[CAR-T Zellen] C --> R["Polatuzumab + BR oder Tafasitamab + Lenalidomid oder Immunchemotherapie oder BSC"] R --> S[Refraktarität/ Rezidiv] S --> T["Epcoritamab oder Glofitamab oder Polatuzumab + BR oder Tafasitamab + Lenalidomid oder Loncastuximab oder Immunchemotherapie oder Experimentelle Therapie oder BSC"] </pre> | |

Stellungnehmer: DGHO, GLA

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-----------------|---------------|----------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------------------------|--|---|-------------|-----|-------------------|------|-----|------|---------------------|-------|---|-------------|-----|------|------|-----|------|--|
| <p>Epcoritamab ist ein bispezifischer Anti-CD20/CD3-Antikörper. Er bindet gleichzeitig an zwei Epitope auf B- und T-Zellen. Epcoritamab wird subkutan appliziert. Ein Zyklus dauert jeweils 4 Wochen, zu Beginn findet eine langsame Dosissteigerung zur Verminderung des Risikos einer Zytokin-Release-Syndroms statt.</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von Epcoritamab beim r/r DLBCL sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Epcoritamab beim rezidierten / refraktären DLBCL</p> <table border="1" data-bbox="165 708 1379 1050"> <thead> <tr> <th>Studie / Register</th> <th>Patientengruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CRR²</th> <th>ORR³</th> <th>PFÜ⁴</th> <th>ÜL⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GCT3013-01, Thieblemont 2023 [4, 5]</td> <td>DLBCL⁶, HGBCL, FL Grad 3, PMBCL, LBCL</td> <td>-</td> <td>Epcoritamab</td> <td>157</td> <td>40,1⁷</td> <td>63,1</td> <td>4,4</td> <td>18,5</td> </tr> <tr> <td>GCT3013-01, Dossier</td> <td>DLBCL</td> <td>-</td> <td>Epcoritamab</td> <td>139</td> <td>40,3</td> <td>61,9</td> <td>4,4</td> <td>19,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² CRR – Rate kompletter Remissionen, in %; ³ ORR – Ansprechrage, in %; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ DLBCL – diffuse large cell B cell lymphoma, HGBCL – High Grade B Cell Lymphoma, PMBCL – Primary Mediastinal B Cell Lymphoma, FL – Follicular Lymphoma Grade 3, LGBL – Large B Cell Lymphoma; ⁷ Ergebnis für neue Therapie;</p> <p>Epcoritamab wurde im Mai 2023 von der FDA, im September 2023 für die EU zugelassen.</p> | Studie / Register | Patientengruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | CRR ² | ORR ³ | PFÜ ⁴ | ÜL ⁵ | GCT3013-01, Thieblemont 2023 [4, 5] | DLBCL ⁶ , HGBCL, FL Grad 3, PMBCL, LBCL | - | Epcoritamab | 157 | 40,1 ⁷ | 63,1 | 4,4 | 18,5 | GCT3013-01, Dossier | DLBCL | - | Epcoritamab | 139 | 40,3 | 61,9 | 4,4 | 19,4 | |
| Studie / Register | Patientengruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | CRR ² | ORR ³ | PFÜ ⁴ | ÜL ⁵ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GCT3013-01, Thieblemont 2023 [4, 5] | DLBCL ⁶ , HGBCL, FL Grad 3, PMBCL, LBCL | - | Epcoritamab | 157 | 40,1 ⁷ | 63,1 | 4,4 | 18,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GCT3013-01, Dossier | DLBCL | - | Epcoritamab | 139 | 40,3 | 61,9 | 4,4 | 19,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GLA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>4. Dossier und Bewertung von Epcoritamab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Diese beinhaltet die in der ZVT vom G-BA aufgelisteten Arzneimittel und Therapiekonzepte. Zusätzlich stehen die folgenden, zugelassenen Therapien zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glofitamab, - Odronextamab (EU Zulassung), - Loncastuximab Tesirin, - in dieser Indikation zugelassene Chemotherapie. <p>jeweils in Kombination mit Best Supportive Care.</p> | <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommen</u></p> <p>Patientengruppe a)</p> |

Stellungnehmer: DGHO, GLA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | | <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel, einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie bestimmt.</p> <p>Patientengruppe b)</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Pola-BR, Tafasitamab + Lenalidomid und Bestrahlung bestimmt.</p> |
| | <p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische Phase I/II-Studie GCT 3013-01. In diese Studie wurden Pat. mit großzelligen Lymphomen nach mindestens 2 Therapielinien aufgenommen. Das Dossier ist beschränkt auf die zulassungskonforme Patientenpopulation.</p> <p>Primärer Endpunkt der Expansionsphase war die Rate kompletter Remissionen. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf den Datenschnitten vom 31.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: DGHO, GLA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | Januar 2022, 30. Juni 2022, 18. November 2022, 21. April 2023, 16. Oktober 2023 und 3. Mai 2024. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5]. | |
| | <p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Pat. mit DLBCL. Die mediane Überlebenszeit lag bei 19,4 Monaten.</p> <p>Die Überlebensrate der im Dossier ausgewerteten Patientenpopulation lag nach 24 Monaten bei 45,0%.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| | <p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Epcoritamab führte zu einem medianen, progressionsfreien Überleben von 4,4 Monaten. Die PFÜ-Rate der im Dossier ausgewerteten Patientenpopulation lag nach 12 Monaten bei 39,7 %, nach 24 Monaten bei 26,8 %.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: DGHO, GLA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--|---|-----------------------------|---------------------|---------------------------|------------|------------|--------------------------|------------|-----------|--|
| | <p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer</p> <p>Die Rate kompletter Remissionen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie lag in der Kohorte des Dossiers bei 40,3%. Im Gesamtkollektiv der publizierten Studie betrug die Rate 38,9%.</p> <p>Die gesamte Ansprechrate lag in der zulassungskonformen Rate des Dossiers bei 61,9%.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. | | | | | | | | | |
| | <p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen FACT-Lym, FACT-LymS, FACT-G und FACT-Lym TOI erhoben. Dabei zeigte sich im intraindividuellen Vergleich mit der Baseline eine stetige Verbesserung von Parametern der Lebensqualität [6].</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. | | | | | | | | | |
| | <p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Epcoritamab in der Gesamtstudie bei 68,8%. Eine aktuelle, tabellarische Übersicht aus der Gesamtstudie ist in Abbildung 1 dargestellt [5].</p> <table border="1" data-bbox="291 1181 1388 1388"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 1181 828 1252">Adverse events^a</th> <th data-bbox="828 1181 1187 1252">Any grade (N = 157) No. (%)</th> <th data-bbox="1187 1181 1388 1252">Grade ≥ 3 (N = 157)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 1252 828 1324">Any treatment-emergent AE</td> <td data-bbox="828 1252 1187 1324">156 (99.4)</td> <td data-bbox="1187 1252 1388 1324">108 (68.8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1324 828 1396">Any treatment-related AE</td> <td data-bbox="828 1324 1187 1396">133 (84.7)</td> <td data-bbox="1187 1324 1388 1396">53 (33.8)</td> </tr> </tbody> </table> | Adverse events ^a | Any grade (N = 157) No. (%) | Grade ≥ 3 (N = 157) | Any treatment-emergent AE | 156 (99.4) | 108 (68.8) | Any treatment-related AE | 133 (84.7) | 53 (33.8) | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
| Adverse events ^a | Any grade (N = 157) No. (%) | Grade ≥ 3 (N = 157) | | | | | | | | | |
| Any treatment-emergent AE | 156 (99.4) | 108 (68.8) | | | | | | | | | |
| Any treatment-related AE | 133 (84.7) | 53 (33.8) | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: DGHO, GLA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | |
|-----------------|--|------------|-----------|---|--|
| | Serious AE | 105 (66.9) | 71 (45.2) | | |
| | Serious treatment-related AE | 59 (37.6) | 18 (11.5) | | |
| | Treatment-emergent AE leading to treatment discontinuation | 23 (14.6) | 21 (13.4) | | |
| | Treatment-emergent AE in ≥10% of patients | | | | |
| | CRS ^{b,c} | 80 (51.0) | 5 (3.2) | | |
| | Pyrexia ^d | 39 (24.8) | 1 (0.6) | | |
| | Fatigue | 38 (24.2) | 3 (1.9) | | |
| | Neutropenia | 37 (23.6) | 26 (16.6) | | |
| | Nausea | 34 (21.7) | 2 (1.3) | | |
| | Anemia | 33 (21.0) | 19 (12.1) | | |
| | Diarrhea | 33 (21.0) | 0 | | |
| | Injection-site reaction | 31 (19.7) | 0 | | |

Stellungnehmer: DGHO, GLA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | |
|-----------------|--|-----------|----------|---|--|
| | <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | | | | |
| | COVID-19 ^e | 30 (19.1) | 13 (8.3) | | |
| | Abdominal pain | 25 (15.9) | 3 (1.9) | | |
| | Constipation | 23 (14.6) | 0 | | |
| | Decreased appetite | 23 (14.6) | 2 (1.3) | | |
| | Vomiting | 23 (14.6) | 1 (0.6) | | |
| | Headache | 22 (14.0) | 1 (0.6) | | |
| | Thrombocytopenia | 19 (12.1) | 8 (5.1) | | |
| | Insomnia | 18 (11.5) | 1 (0.6) | | |
| | Peripheral edema | 18 (11.5) | 0 | | |
| | Back pain | 17 (10.8) | 1 (0.6) | | |
| | Infections (grade 3 or 4 in ≥2.0% of patients) | | | | |
| | COVID-19 ^{e,f} | 30 (19.1) | 13 (8.3) | | |

Stellungnehmer: DGHO, GLA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|-----------|----------|---|--------|---------|---------|--------------------|---------|---------|-------------------------|--|--|--------------------|-----------|---------|--------------------|----------|---------|-------------------------------|---------|---------|--|--|--|
| | <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <tr> <td>Pneumonia</td> <td>13 (8.3)</td> <td>5 (3.2)</td> </tr> <tr> <td>Sepsis</td> <td>5 (3.2)</td> <td>5 (3.2)</td> </tr> <tr> <td>COVID-19 pneumonia</td> <td>9 (5.7)</td> <td>4 (2.5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">AEs of special interest</td> </tr> <tr> <td>CRS^{b,c}</td> <td>80 (51.0)</td> <td>5 (3.2)</td> </tr> <tr> <td>ICANS^f</td> <td>10 (6.4)</td> <td>1 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>Clinical tumor lysis syndrome</td> <td>2 (1.3)</td> <td>2 (1.3)</td> </tr> </table> | Pneumonia | 13 (8.3) | 5 (3.2) | Sepsis | 5 (3.2) | 5 (3.2) | COVID-19 pneumonia | 9 (5.7) | 4 (2.5) | AEs of special interest | | | CRS ^{b,c} | 80 (51.0) | 5 (3.2) | ICANS ^f | 10 (6.4) | 1 (0.6) | Clinical tumor lysis syndrome | 2 (1.3) | 2 (1.3) | | | |
| Pneumonia | 13 (8.3) | 5 (3.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sepsis | 5 (3.2) | 5 (3.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| COVID-19 pneumonia | 9 (5.7) | 4 (2.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AEs of special interest | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CRS ^{b,c} | 80 (51.0) | 5 (3.2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ICANS ^f | 10 (6.4) | 1 (0.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical tumor lysis syndrome | 2 (1.3) | 2 (1.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>In der Gesamtzulassungsstudie waren die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 Neutropenie (14,6%), Anämie (10,2%) und Thrombozytopenie (5,7%). Ein Zytokin-Release-Syndrom wurde bei 51,0% in der Primärpublikation beschrieben, bei 3,2% im Grad ≥ 3. Ein ICANS trat bei 6,4% der Pat. auf.</p> <p>In der Gesamtstudie wurde die Therapie bei 13,2% der Pat. aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: DGHO, GLA

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG fokussiert auf das Fehlen von vergleichenden Daten. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p> <p>Die Anzahl der Pat. in der GKV-Zielpopulation wurde gegenüber dem Vorbefund nach oben korrigiert. Die Schätzung liegt jetzt bei 924-1.935 (vorher 661-1.322).</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| | <p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Epcoritamab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| | <p>6. Diskussion</p> <p>Mit Epcoritamab steht nach der Zulassung von Glofitamab ein weiterer, bispezifischer Antikörper beim rezidierten / refraktären, diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zur Verfügung. Die Situation hat sich gegenüber dem ersten Verfahren nicht durchgreifend geändert. Weiterhin liegen keine vergleichenden Daten zu anderen Therapiealternativen vor. Diese sind für die Quantifizierung eines Zusatznutzens erforderlich.</p> | <p>Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie GCT3013-01 vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die Studie GCT3013-01 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Epcoritamab geeignet. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p> |

Literaturverzeichnis

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Januar 2024/2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf)
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
4. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H et al.: Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 41:2238-2247, 2023. DOI: [10.1200/JCO.22.01725](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725)
5. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H et al.: Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia* 38:2653-2662, 2024. DOI: [10.1038/s41375-024-02410-8](https://doi.org/10.1038/s41375-024-02410-8)
6. Phillipps T, Lugtenburg P, Kalsekar A et al.: Improvements in Patient-Reported Outcomes in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Patients Treated With Epcoritamab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* S2-152-2650(23)02183-3, 2023. DOI: [10.1016/j.clml.2023.11.005](https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.11.005)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Epcoritamab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. März 2025

von 10:50 Uhr bis 11:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Frau Musiolik

Herr Dr. Hettinger

Herr Gossens

Angemeldeter Teilnehmender der **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA)**:

Herr Prof. Dr. Chapuy

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

Herr Prof. Dr. Lenz

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Briswalter

Frau Dr. Rüb

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

Herr Altmann

Frau Pohl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH**:

Frau Gerstner

Frau Hofmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Frau Dr. Reimeir

Frau Preitnacher

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:50 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag. Wir fahren jetzt mit der Anhörung Epcoritamab zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms nach mindestens zwei Vortherapien fort. Hier geht es um eine Neubewertung nach Aufhebung des Orphanstatus.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar 2025. Wir haben Stellungnahmen erhalten von AbbVie Deutschland als pharmazeutischem Unternehmer, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie gemeinsam mit der German Lymphoma Alliance, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Regeneron, Swedish Orphan Biovitrum und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AbbVie Deutschland müssten anwesend sein Frau Dr. Steinbach-Büchert, Frau Musiolik, Herr Dr. Hettinger und Herr Gossens, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Chapuy, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Lenz, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Wiedemann

(Herr Dr. Spehn, AkdÄ: Ich sage es Ihnen: Er ist anfangs nicht klargekommen. Wir kamen alle nicht in die Sitzung hinein. Ich bleibe aber drin. Es hat nach langer Zeit geklappt.)

und Herr Dr. Spehn, für Regeneron Frau Briswalter und Frau Dr. Rüb, für Bristol-Myers Squibb Herr Altmann und Frau Pohl, für Swedish Orphan Biovitrum Frau Gerstner und Frau Hofmann, für Gilead Sciences Frau Dr. Reimeir und Frau Preitnacher sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das?

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Steinbach-Büchert, bitte schön.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit, bei dieser Anhörung zur erneuten Nutzenbewertung von Epcoritamab in der Indikation des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, kurz DLBCL, die wesentlichen Aspekte zu beleuchten. Mein Name ist Alma Steinbach-Büchert. Ich leite den Health Technology Assessment-Bereich in der Onkologie bei AbbVie in Deutschland. Mit mir zusammen sind heute meine Kolleginnen und meine Kollegen hier, die sich gerne vorstellen würden, wenn sie erlauben, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Musiolik (AbbVie): Guten Morgen, mein Name ist Katharina Musiolik, und ich arbeite in der Statistikgruppe der Nutzenbewertung bei AbbVie Deutschland.

Herr Dr. Hettinger (AbbVie): Guten Morgen, mein Name ist Jan Hettinger. Ich vertrete heute den medizinischen Bereich und bin zuständig für alle medizinischen Fragen, die Sie an uns haben.

Herr Gossens (AbbVie): Ich bin Klaus Gossens, HTA-Manager. Ich beantworte Ihnen gerne Fragen rund um das Dossier.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Vielen Dank für die Vorstellung. – Heute geht es um die Nutzenbewertung zu Epcoritamab für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mindestens zwei systemische Therapielinien erhalten haben. Diese Erkrankung stellt eine äußerst aggressive Form des Lymphoms dar und verläuft leider unbehandelt sehr rasch tödlich. Derzeit sind die verbleibenden Therapieoptionen ab der Drittlinie sehr limitiert, und ein etablierter Therapiestandard fehlte bislang. Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL werden, wenn immer möglich, mit kurativer Intention behandelt. Hier sind unter anderem die CAR-T-Zelltherapien hervorzuheben.

Jedoch kann bei einem hohen Anteil an Patienten leider keine langfristige Krankheitskontrolle oder gar Heilung erreicht werden. Das ist beispielsweise bei 50 bis 60 Prozent der Patienten der Fall, die in der Zweitlinie eine CAR-T-Zelltherapie erhalten. Für diese Patienten, so sehen wir in Registerstudien, liegt das Gesamtüberleben mit den bisherigen Therapieoptionen im Median bei gerade einmal 8,5 Monaten. Wir sehen, dass weiterhin ein sehr hoher Bedarf an neuen Therapieansätzen besteht, und zwar Therapieansätze, die effektiv und sicher sind, aber auch breit angewendet werden können, das heißt auch bei Patienten, die zum Beispiel für CAR-T nicht infrage kommen und die Therapien auch schnell verfügbar sind.

Genau in dieser herausfordernden Therapiesituation bietet Epcoritamab als erster subkutan applizierbarer bispezifischer Antikörper eine hochwirksame Behandlungsoption. Das spiegelt sich auch in den Leitlinienempfehlungen der Fachgesellschaften von Januar 2024 für Epcoritamab wider.

Ungeachtet der Rückgabe der Orphan-Drug-Designation aus formalen Gründen besitzt Epcoritamab einen bedeutenden Nutzen gegenüber den bislang verwendeten Therapieoptionen und adressiert, wie von der EMA bestätigt, den hohen medizinischen Bedarf, den wir hier im Anwendungsgebiet haben. Das zeigt sich in den folgenden drei Aspekten: Erstens. Epcoritamab bietet Patienten in der vorliegenden schweren Therapiesituation, in der schon zwei oder mehr vorherige Therapien versagt haben und es nach wiederholtem Scheitern einer Kuration kaum noch Therapieoptionen gibt, ein medianes Gesamtüberleben von 19,4 Monaten. Das haben wir in dieser Größenordnung bislang in einer vergleichbaren Patientenpopulation nur bei den CAR-T-Zelltherapien gesehen.

Zweitens. Epcoritamab bewirkt, dass bei 40 Prozent der Patienten eine komplette Remission eintritt. Das heißt, bei 40 Prozent der Patienten gehen komplett sämtliche Krankheitsanzeichen gänzlich zurück. Erfreulich ist, dass diese komplette Remission nicht nur für einige Tage andauert, sondern im Median mehr als zwei Jahre. Die komplette Remission ist die Grundvoraussetzung, damit eine potenzielle Heilung überhaupt stattfinden kann.

Drittens bietet Epcoritamab den Patienten und ihren Behandlern erstmals eine Therapie, die subkutan angewendet wird und ohne lange Herstellungszeiten auskommt, zudem keine Chemotherapie und auch keine vorherige Reduktion der Tumorlast erforderlich ist.

Insgesamt würden wir es begrüßen, wenn wir uns in der nachfolgenden Diskussion heute mit Ihnen zu den folgenden zwei Punkten austauschen könnten: Der eine Punkt ist die Betrachtung des Korbs der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir sehen wie auch der G-BA, dass eine individualisierte Therapie die aktuelle Behandlungspraxis widerspiegelt. Allerdings sehen wir eine Diskrepanz zu den Empfehlungen aus den Leitlinien und dem aktuellen Versorgungskontext. Als relevante Therapieoptionen müssen Glofitamab sowie Loncastuximab tesirin zusätzlich in den zVT-Korb aufgenommen werden, weil beide Therapien nicht nur zugelassen, sondern in der Leitlinie empfohlen und auch Bestandteil der Versorgung sind.

Der andere Punkt ist, dass auf der Basis der vorliegenden bestverfügbaren Evidenz im Kontext der methodischen Anforderungen der frühen Nutzenbewertung das Ausmaß des Zusatznutzens für Epcoritamab nicht quantifiziert werden kann, wir aber sehr wohl für die Patienten mit DLBCL einen sehr hohen Nutzen von Epcoritamab sehen. Die Ergebnisse der

Therapie mit Epcoritamab, wie hohe, komplette Remissionsraten und ein langes Gesamtüberleben sind, gerade wenn man sich die Schwere und Aggressivität der Erkrankung vor Augen führt, für die betroffenen Patienten und Patientinnen von unschätzbarem Wert. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich nun auf den Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Steinbach-Büchert, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir haben, und das ist bekannt, für die Nutzenbewertung keine vergleichenden Daten vorliegen, insofern keine Veränderung der Evidenzsituation gegenüber der Erstbewertung. Deshalb interessiert uns zunächst, und Frau Steinbach-Büchert hat schon den Korb der zVT angesprochen, wie Sie den Stellenwert von Epcoritamab in der Behandlung des DLBCL einschätzen, hier insbesondere im Vergleich zu weiteren neuen Therapieoptionen – die CAR-T-Zellen hat Frau Steinbach-Büchert angesprochen –, aber auch zu anderen Therapieoptionen, damit wir vielleicht hinsichtlich der Bedeutsamkeit dieses Therapiestandards eine Einordnung vornehmen können. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte, Herr Professor Chapuy oder Herr Professor Lenz? – Herr Professor Chapuy, bitte.

Herr Prof. Dr. Chapuy (GLA): Ich kann anfangen. Kurz unsere Einschätzung, oder zumindest meine: Es ist so, dass wir uns in der Drittlinie befinden. Die erste Frage, die man sich als Kliniker stellt, ist: Hat der Patient schon CAR-T-Zellen bekommen? Wenn das nicht so ist, würden wir ihm CAR-T-Zellen applizieren wollen. Das ist unsere Darstellung in den entsprechenden Leitlinien. Soweit ein Patient CAR-T-Zellen exponiert, ist es schon richtig, wie die Kollegen vorschlagen, dass es danach um bispezifische Antikörper oder Antikörper-Drug-Konjugate geht. Das ist im Prinzip das Mittel der Wahl, wenn jemand zuvor CAR-T-Zellen bekommen hat. Da gibt es glücklicherweise das Epcoritamab. Es gibt auch vergleichbare andere Produkte von anderen Herstellern. Glofitamab, Odronextamab und das Loncastuximab sind andere bispezifische Antikörper.

Klassische Chemotherapien würde man dort nicht nehmen, weil das in der Regel Patienten sind, die mehrere Linien von Chemotherapie hinter sich haben. Man versucht immer, einen Wirkprinzipwechsel durchzuführen. – Das von meiner Seite als erste Einordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Chapuy. – Herr Professor Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Es hängt immer von den Vorbehandlungen ab. Prinzipiell stimme ich dem zu, was Herr Chapuy gesagt hat. Es gibt noch andere Optionen, wenn jemand zum Beispiel bisher noch nicht mit Polatuzumab behandelt ist. Das ist zugelassen in der Erstlinie und ab dem ersten Rezidiv. Das wäre eine Substanz, die man auch noch einsetzen könnte. Es gibt die Kombination Tafasitamab/Lenalidomid, was ebenfalls in dem Fall ab dem ersten Rezidiv zugelassen ist, was bei einem gewissen Patientenkollektiv, eher ältere Patienten, bei denen die Verträglichkeit eine wichtige Rolle spielen, auch eine Option ist.

Das wären aus meiner Sicht, dass die klassischen Vergleichsbehandlungen, also zuerst die CAR-T-Zellen, zweitens die anderen bispezifischen Antikörper und drittens die anderen ADC, dann Tafasitamab/Lenalidomid. Wenn man will, kann man auch noch das Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin als klassische Chemotherapie dazu nehmen, wobei ich dem auch zustimme, was Herr Chapuy gesagt hat, dass wir das in der Regel ab der dritten Linie nicht mehr einsetzen. Aber prinzipiell, glaube ich, kann man es noch aufführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich habe eine spezifizierende Nachfrage: Gibt es konkrete Patienteneigenschaften, bei denen Sie sagen würden, hier steht Epcoritamab im Vordergrund, oder kann man das so nicht spezifizieren?

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich denke, dass die Verträglichkeit, die Lebensqualität in der dritten Linie eine wichtige Rolle spielen, wobei immer noch das kurative Ziel da ist. Ich würde sagen, dass sich Epcoritamab, das gilt aber auch für Glofitamab und Odronextamab, wobei wir das in Deutschland kaum einsetzen – ich weiß nicht, ob man es überhaupt einsetzt –, durch

eine gute Verträglichkeit auszeichnen, sodass es kaum Patienten gibt, für die das nicht infrage kommt. Aber natürlich spielen individuelle Faktoren bei der Wahl der Therapie eine große Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Sehen Sie das genauso, Herr Chapuy?

Herr Prof. Dr. Chapuy (GLA): Genau, ich glaube, der große Vorteil der bispezifischen Antikörper als Klasse ist, dass sie wahnsinnig gut verträglich sind, ein neues Wirkprinzip bieten und damit eine tolle Therapieoption in der Drittlinie darstellen. Ansonsten schließe ich mich dem an, was Herr Lenz gerade ausgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde der Bänke, IQWiG, PatV. Wer hat Fragen? – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Kliniker zu den komplexen Nebenwirkungen und Verträglichkeit. Der Stellungnahme der AkdÄ habe ich entnommen, dass die Nebenwirkungen, die im Rahmen der Therapie auftreten, als „nicht unerheblich“ bezeichnet werden. Es wird laut Fachinformation auch eine stationäre Aufnahme im Rahmen der Titrierung empfohlen. Können Sie mir das Nebenwirkungsprofil des Wirkstoffs einordnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich kann starten, dann kann Herr Chapuy gut ergänzen. Wir nehmen in Münster in der Tat bei allen bispezifischen Antikörpern die Patienten zur Titrierung auf, weil die Hauptnebenwirkung, die bei der vollen Dosierung passiert, ein Cytokine-Release-Syndrom ist. Ich würde sagen, das tritt, das zeigen auch die Studien, so um die 50 Prozent beim Epcoritamab auf. Das ist eine generalisierte Entzündungsreaktion, die wir von den CAR-T-Zellen kennen, wobei das nicht mit den CRS von den CAR-T-Zellen zu vergleichen ist. Sie sind in der Regel niedriggradig, sie führen in aller Regel nicht zu einem Intensivaufenthalt, was wir doch bei den CAR-T-Zellen häufiger sehen, sodass das gut manageable Nebenwirkungen sind, die, wie gesagt, zwar eine stationäre Aufnahme am Anfang notwendig machen, aber sobald eine gute Verträglichkeit ist, was in der Regel auftritt, eine ambulante Therapie durchführbar ist. Sonst muss man sagen, machen die zum Teil ein schlechteres Blutbild, Zytopenien. Man muss auf Infektionen achten, weil die Infektabwehr reduziert ist. Das sind eigentlich alles Dinge, die wir a) von allen anderen Therapien auch kennen und die b) aus meiner Sicht sehr gut managebar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lenz. – Herr Chapuy, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Chapuy (GLA): Ich glaube, der entscheidende Punkt ist: Wenn man einen solchen Patienten in der dritten Linie hat, nimmt man ihn meistens sowieso auf. Das sind Patienten, die eine hohe Erkrankungslast haben und zur Therapieeinleitung: Unabhängig vom Wirkprinzip sind das häufig stationär einzuleitende Therapien, selbst wenn man sagen würde, der würde irgendetwas anderes bekommen. Ansonsten, wie Professor Lenz gerade ausgeführt hat, im Vergleich zu den CAR-T-Zellen gibt es dieses neue Nebenwirkungsprofil als Zytokin-Freisetzungssyndrom, was aber, wie gesagt, deutlich niedergradiger ist und in den ersten Zyklen auftritt. Ich habe es vorhin gesagt, eigentlich ist es ein wirklich gutes Nebenwirkungsprofil, verglichen mit klassischer Chemotherapie oder anderen Therapieprinzipien. Wie gesagt, es wird subkutan appliziert, das heißt, auch das ist eher ein Vorteil der Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in Richtung von Herrn Dr. Spehn. Herr Spehn, auf Ihre Stellungnahme, auf die der AkdÄ, wurde Bezug genommen. Möchten Sie dazu etwas ergänzen?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir finden es misslich, dass wir keine vergleichenden Studien vorliegen haben. Als erstes die Frage an die Firma AbbVie: Warum wurde keine Kontrollgruppe durchgeführt? 2021 hatten Sie eine Studie von Epcoritamab gegen eine Kombination GemOx oder gegen BR, also den klassischen Chemotherapien, gestartet, auch auf dem ASH

angekündigt. Aber bis heute wurde nicht ein Patient rekrutiert, wenn man auf die Seite der NIH geht. Erst seit August 2024 rekrutiert eine Phase-III-Studie im Vergleich von Epcoritamab/Lenalidomid versus GemOx. Da ist die Frage, warum die Firma damals diesen Vergleich, der durchaus wichtig ist, nicht durchgeführt hat. Dann wüsste man mehr.

Wir haben keine Vergleiche zwischen den bispezifischen Antikörpern, die auf dem Markt sind. NICE hat es sich einfach gemacht und gesagt, Epcoritamab und Polatuzumab/BR ist nicht groß unterschiedlich und in etwa das gleiche, aber Epcoritamab ist deutlich teurer als Polatuzumab, also haben sie sich für Epcoritamab entschieden.

Die Wirksamkeit ist bei all den Bispezifischen, auch bei Tafasitamab, Lenalidomid, erheblich vorhanden. Die Toxizität ist auch erheblich vorhanden. In allen Studien, wenn man die sich ansieht, sind toxische Todesraten von etwa 12 Prozent und SUE in der Regel bei 50, 60, 70 Prozent der Patienten. Es ist eine toxische Therapie, und wir haben keinen belastbaren Vergleich mit einer intensiven Chemotherapie, beispielsweise Rituximab, Gemcitabin und Platin. Diese Studien wären hilfreich. So haben wir jetzt viele Einzelstudien, die wir nicht einordnen können. Ich glaube auch, dass die Nutzenbewertung dadurch eingeschränkt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Frau Steinbach-Büchert, bitte.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Ich gehe auf die Frage mit der laufenden Phase-III-Studie ein, die randomisiert kontrolliert gegen GemOx oder BR läuft, und danach geht mein Kollege, Herr Hettinger, auf die Sicherheitsaspekten ein. Zu der Phase-III-Studie: Wir haben eine randomisiert kontrollierte Studie seit 2021 laufen. Die rekrutiert und läuft noch. Deshalb haben wir im Moment dazu noch keine Daten vorliegen, sonst hätten wir sie ins Dossier eingebracht. Wir haben uns in den Gesprächen mit der EMA über die Aggressivität der Erkrankung und die guten Werte, die wir in der Phase-II-Studie sehen, ausgetauscht. Basierend auf diesen guten Werten sind wir zu dem Schluss gekommen, dass ein großer medizinischer Bedarf für die Patienten in diesem Anwendungsgebiet vorherrscht und wir deshalb schon mit der Conditional Marketing Authorization auf den Markt kommen, mit dieser Phase-II-Studie, um den Patienten schnell eine neue Therapie zur Verfügung zu stellen. Wie gesagt, die Phase-III-Studie läuft noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zurück zu Herrn Jantschak: Herr Jantschak, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Ich habe zwei Nachfragen, eine an AbbVie: Die Phase-III-Studie, von der Sie sprechen, ist diese 3013-05-Studie.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Ja, das ist die Studie.

Herr Dr. Jantschak: Wann ist mit Ergebnissen zu rechnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Steinbach-Büchert.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Die ist abhängig von den Ereignissen, die auftreten, und läuft derzeit noch. Ende des Jahres, Anfang nächsten Jahres, denken wir, dass Ergebnisse kommen könnten. Aber wie gesagt, das hängt von den Ereignissen ab, die eintreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das deckt sich mit dem, was ich hier habe. Ich habe IV. Quartal. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Die zweite Frage ist: Gibt es Patienten, die von ihrer Konstitution her für Epcoritamab nicht infrage kommen? Wir haben im Rahmen der zVT die Bestrahlung als Therapieoption genannt, was in den Stellungnahmen der Kliniker kritisiert worden ist. Ist die Bestrahlung noch eine adäquate zVT bzw. sind diese Patienten für BSC – diesem Kontext würde ich die Bestrahlung zuordnen – im Zielbereich von Epcoritamab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beginnen wir mit Herrn Hettinger von AbbVie, weil er sich schon zweimal gemeldet hat, danach Herr Chapuy und Herr Lenz. Herr Hettinger, bitte.

Herr Dr. Hettinger (AbbVie): Ich möchte gerne auf die letzte Frage eingehen. Rein von der Fachinformation her ist es so, dass Epcoritamab ab der Drittlinie im DLBCL breit zugelassen ist. Die Fachinformation schränkt nicht auf ein ganz bestimmtes Patientenkollektiv ein. Insofern kann Epcoritamab im Gegensatz zu CAR-T-Zelltherapien in dem Patientenkollektiv breit eingesetzt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Chapuy zur Bestrahlung, bitte.

Herr Prof. Dr. Chapuy (GLA): Ich habe die Fragen anders verstanden. Für mich ist das Therapieziel wichtig, über das wir hier reden müssen. Wenn der Patient an einer Stelle Lymphknoten und beschossen hat, an seiner Erkrankung zu versterben, und man macht eine Schmerzlimitation, dann ist eine Strahlentherapie ein vergleichbarer Weg. Wir wissen noch nicht, ob wir durch bispezifische Antikörper Menschen heilen können. Aber die Idee ist eigentlich schon so, dass man zumindest eine Subpopulation von Epcoritamab oder bispezifischen Antikörpern das Therapieziel, so wie Herr Lenz eingehend eingeführt hat – – Wir versuchen, Patienten in der Drittlinie mit einer kurativen Intentionen zu behandeln. Da ist sicherlich die Strahlentherapie mit der einzigen Ausnahme, es gibt singuläre Lymphknoten, die man bestrahlt, eigentlich keine therapeutische Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Vielleicht kann ich das ergänzen: Die Strahlentherapie ist keine adäquate Therapie beim aggressiven Lymphom, weil das aggressive Lymphom in aller Regel eine Systemerkrankung ist. Es gibt Patientinnen und Patienten, bei denen ich sagen würde, da ist der bispezifische vielleicht nicht mehr möglich. Das wären ältere, sehr lymphomkranke Patienten mit einem massiven Progress, bei denen man den Eindruck hat, da wird der bispezifische Antikörper nicht wirken können. Das spiegelt sich auch in der klinischen Erfahrung wider. Das wäre aber auch kein Kandidat für eine Bestrahlung, weil er einen massiven Systemprogress hat. Das wäre ein Kandidat, so haben Sie es, glaube ich, gefragt, den man dann mit Best Supportive Care rein palliativ ohne Systembehandlung therapieren würde. Diese Patienten versterben in der Regel innerhalb von wenigen Tagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Herr Jantschak, das war, glaube ich, deutlich. Eine Nachfrage, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Seay.

Frau Seay: Ich ziehe zurück, es hat sich erledigt, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Eine Frage habe ich noch an die Kliniker: Ich habe mitgenommen, dass das Kollektiv, über das wir hier reden, unabhängig von dem Ziel, Epcoritamab anzuwenden, stationär aufgenommen wird. Es gibt auch die Möglichkeit, diesen Wirkstoff subkutan anzuwenden, was relativ einfach erscheint. Ist das ein Wirkstoff, der auch im niedergelassenen Bereich angewendet werden kann oder wird, oder eher nicht?

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich kann starten. Die stationäre Aufnahme ist mehr zur Kontrolle der Nebenwirkung, also nicht die Applikation. Unsere Erfahrungen, das deckt sich auch sehr gut mit den Studiendaten und den Real-World-Daten, die es gibt, sind: Wenn ein Patient das gut verträgt, ohne dass er ein CRS entwickelt, wenn man in der vollen Dosierung ist, dann gehen wir in ein ambulantes Setting. Dann kann man das, entweder machen wir das in Münster in unserer Tagesklinik, oder aber wir machen es tatsächlich bei wenigen Patienten so, dass wir die auch an die Niedergelassenen zurückgeben, dass wir im stationären Setting die Verträglichkeit schaffen, um dann ambulant weiter zu behandeln, auch im Praxissetting, wo die Verträglichkeit in der Regel sehr gut ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Chapuy, bitte.

Herr Prof. Dr. Chapuy (GLA): Wenn ein Patient in ein Rezidiv kommt, hat er schon Symptome, bevor er eine Chemotherapie bekommt. Meistens ist das die stationäre Aufnahmeindikation. Der hat vielleicht schon eine Hämolyse, die Niere ist schlecht. Zu dem Zeitpunkt eine neue Therapie zu starten, findet häufig stationär statt. Wie es Herr Lenz gesagt hat, ist in der Regel, sobald die Tumorlast sinkt und das Medikament eindosiert ist, eine ambulante Weitertherapie möglich. Eine primäre Erstlinientherapie ambulant, wird derzeit in Studien untersucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe keine Fragen mehr und gebe dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen. Ich nehme an, Sie machen das wieder, Frau Steinbach-Büchert.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Korrekt. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für den regen Austausch. Ich möchte zum Schluss die aus unserer Sicht wichtigsten Punkte zusammenfassen: Bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben wir gehört, dass der aktuelle Korb noch nicht vollständig die Leitlinie sowie die Versorgungsrealität der Patienten abbildet. Insbesondere fehlen hier die zugelassenen und empfohlenen Therapien Glofitamab und Loncastuximab tesirin. Trotz der vorhandenen Therapieoptionen besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf für mehrfach vorbehandelte Patienten mit DLBCL. Epcoritamab, so haben wir gehört, adressiert den hohen medizinischen Bedarf in dieser Indikation und dies mit einer sehr hohen Wirksamkeit, insbesondere im Gesamtüberleben und der kompletten Remission und wie wir auch von den Klinikern gehört haben, bei sehr guter Verträglichkeit. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für dieses Schlusswort, Frau Steinbach-Büchert. Herzlichen Dank an die beiden Kliniker und an Herrn Spehn von der AkdÄ. Wir werden das diskutieren, was hier besprochen worden ist. Damit beende ich diese Anhörung. Wir wünschen Ihnen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag. Herzlichen Dank und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:22 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-225-z Epcoritamab

Stand: Oktober 2024

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

Epcoritamab

[rezidivierendes oder refraktäres DLBCL; nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

| | |
|---|--|
| <p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> | <p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</p> |
| <p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Strahlentherapie • Stammzelltransplantation |
| <p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p> | <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tisagenlecleucel (Beschluss vom 15. Februar 2024) • Glofitamab (Beschluss vom 1. Februar 2024) • Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21. Dezember 2023) • Loncastximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023) • Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023) • Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022) • Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020) • Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013) <p>Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand 7. Dezember 2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> - § 4 - Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden <p>Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.</p> |
| <p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten</p> | |

| | |
|---|--|
| Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | Siehe systematische Literaturrecherche |
|---|--|

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Epcoritamab L01FX27 Tepkinly | Indikation laut Zulassung: Tepkinly wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. |
| Antineoplastische Mittel | |
| Bleomycin L01DC01 generisch | Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet. |
| Cyclophosphamid L01AA01 generisch | Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie) |
| Cytarabin L01BC01 generisch | Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen |
| Doxorubicin L01DB01 generisch | hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome |
| Etoposid L01CB01 generisch | Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten. |
| Ifosfamid | Non-Hodgkin-Lymphome: |

| | |
|--|--|
| L01AA06 generisch | Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren. |
| Melphalan L01AA03 Phelinun | Hochdosiertes PHELINUN, das als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln und/oder einer Ganzkörperbestrahlung angewendet wird, wird angewendet bei Behandlung von: - [...] malignen Lymphomen (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom), |
| Methotrexat L01BA01 generisch | Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln |
| Mitoxantron L01DB07 generisch | Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms. |
| Pixantron L01DB11 Pixuvri ¹ | Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen. |
| Trofosfamid L01AA07 generisch | Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet. |
| Vinblastin L01CA01 generisch | Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome |
| Vincristin L01CA02 generisch | Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen |
| Vindesin L01CA03 generisch | Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II) |
| Glucocorticoide | |
| Dexamethason | Onkologie: |

¹ Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

| | |
|---|--|
| H02AB02 generisch | Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zystostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz |
| Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM® | Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata [...]" |
| Prednisolon H02AB06 generisch | Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome |
| Prednison H02AB07 generisch | Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome |
| Antikörper-Wirkstoff-Konjugate | |
| Polatuzumab Vedotin L01FX14 Polivy | Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusum großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen. |
| Loncastuximab tesirine L01FX22 Zynlonta | Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell- Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. |
| Monoklonale Antikörper | |
| Glofitamab L01FX28 Columvi | Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusum großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. |
| Rituximab L01XC02 MabThera | Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusum großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt. |

| | |
|---|---|
| Tafasitamab L01FX12 Minjuvi | MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt. |
| CAR-T-Zell-Therapien | |
| Axicabtagen- Ciloleucel L01XL03 Yescarta | Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. |
| Tisagenlecleucel L01XL04. Kymriah | Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. |
| Lisocabtagen maraleucel L01XL08 Breyanzi | Breyanzi wird angewendet zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligem B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie |

Quellen: AMICE-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-225z (Epcoritamab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. Oktober 2024

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 3 |
| 1 Indikation..... | 5 |
| 2 Systematische Recherche..... | 5 |
| 3 Ergebnisse..... | 6 |
| 3.1 Cochrane Reviews..... | 6 |
| 3.2 Systematische Reviews..... | 15 |
| 3.3 Leitlinien..... | 26 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 35 |
| Referenzen..... | 38 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| (A)SCT | (autologous) stem cell transplantation |
| AE | Adverse Events |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CAR | Chimeric antigen receptor |
| CR | Complete response |
| CRS | Cytokine release syndrome |
| DLBCL | Diffuse large B-cell lymphoma |
| EFS | Event-free survival |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCB | Germinal centre B-cell |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HGBL | High-grade B-cell lymphoma |
| HR | Hazard Ratio |
| ICANS | immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| LBCL | Large B-cell lymphoma |
| LoE | Level of Evidence |
| NE | Neurological events |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NMA | Network meta-analysis |
| OR | Odds Ratio |
| ORR | Overall response rate |
| OS | Overall Survival |
| PFS | Progression-free Survival |
| PMB(C)L | Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom |
| QOL | Quality of Life |
| R/R | Relapsed/Refractory |
| RR | Relatives Risiko |
| SAE | Severe Adverse Events |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SOC | standard of care |

TRIP Turn Research into Practice Database
WHO World Health Organization

1 Indikation

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.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und chronisch lymphatischer Leukämie durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum für die Recherche nach DLBCL wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.07.2024 abgeschlossen. Die Erstrecherche nach CLL wurde am 24.10.2023 durchgeführt, die folgende am 10.07.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategien inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben 1513 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherchen bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ernst M et al., 2021 [3].

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (Review)

Fragestellung

To assess the benefits and harms of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory (r/r) DLBCL.

Methodik

Population:

- people with r/r DLBCL

Intervention/Komparator:

- Intervention: CAR T-cell therapy
- Comparison: not applicable; studies with either a single arm or multiple arms of CAR T-cell therapy without a control group only

Endpunkte:

- OS; QOL; AE; SAE; CRS; PFS; CR

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE and Embase
- until September 11th, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13

Charakteristika der Population/Studien:

Table 2. Main study characteristics

| Characteristic/study ID | Beider 2019 | Chang 2015 | Hirayama 2019 | JULIET | Kochenderfer 2017 | PLATFORM | Sang 2020 | Schuster 2017 | Tong 2020 | TRANSCEND-NHL-002 | Ying 2019 | ZUMA-1 | ZUMA-6 |
|-------------------------|-------------|------------|---------------|--|--------------------------|---|---------------|---------------|---------------|--------------------------|-----------|-------------|--------|
| Arms | Single | Single | Single | Single | Parallel (varying doses) | Parallel (varying doses and combinations with other agents) | Single | Single | Single | Parallel (varying doses) | Single | Single | Single |
| Phase | 1b/2 | 1/2 | 1/2 | 2 | 1/2 | 1/2 (data for 1 only) | 2 | 2a | 1/2a | 1 | 1 | 1/2 | 1 |
| Centre | Single | Multi | Single | Multi | Single | Multi | Single | Single | Single | Multi | Multi | Multi | Multi |
| Location | Israel | China | USA | Australia, Austria, Canada, France, Germany, Italy, Japan, Netherlands Norway, USA | USA | USA | China | USA | China | USA | China | Israel, USA | USA |
| Target | CD19 | CD19 | CD19 | CD19 | CD19 | CD19 | CD19 and CD20 | CD19 | CD19 and CD20 | CD19 | CD19 | CD19 | CD19 |
| Infusions | 1 | 1-3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1-2 | 1 | 1 | 1 |

Table 2. Main study characteristics (Continued)

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|---|---|---|--|--|--|---|---|---|---|---|
| Dose CAR T-cells (median if not otherwise specified) | 1 x 106/kg | Range 0.45-4.59 x 106/kg | 2 x 106/kg | 3 x 108 (range 0.1-6 x) | Reduced from 5 to 1 x 106/kg during study | 50 or 100 x 106 | CD19: 1 x 106/kg (range 0.2-4 x) | 5.79 x 106/kg (range 3.08-8.87 x) | Range 1-6 x 106/kg | 50 (in 1-2 doses), 100 or 150 x 106 | 2 x 106/kg | 2 x 106/kg | 2 x 106/kg |
| Co-interventions | None | None | None | None | None | Durvalumab | None | None | None | None | None | None | Atezolizumab |
| Type and dose of induction chemotherapy | Flu 25 mg/m ² for 3 days Cyc 900 mg/m ² for 1 day | Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 250 mg/m ² for 3 days | Flu 25/30 mg/m ² for 3/3 days Cyc 30-500 mg/m ² for 1/3 days | Flu 25 mg/m ² for 3 days and Cyc 250 mg/m ² for 3 days or Bendamustine 90 mg/m ² (in lieu of Cyc) for 2 days | Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 300 mg/m ² for 3 days | Flu for 3 days (dose NR) Cyc for 3 days (dose NR) | n = 19: Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 750 mg/m ² for 1 day n = 2: Ifosfamide 2 g for 3 days | n = 14 (DLBCL subgroup): Hyperfractionated Cyc 1.8 gm/m ² (n = 6), Modified EPOCH incl. Cyc 750 mg/m ² (n = 2), Cyc 1 gm/m ² (n = 2), Bendamustine 90 mg/m ² for 2 days (n = 2), Radiation therapy + Cyc 750 mg/m ² (n = 1), Infusional etoposide + bolus Cyc incl. Cyc 750 mg/m ² (n = 1) | Flu 20-30 mg/m ² for 3 days Cyc 20-30 mg/m ² divided over 3 days with or without doxorubicin liposome 10 mg/m ² for 1 day | Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 300 mg/m ² for 3 days | Flu 25 mg/m ² for 3 days Cyc 250 mg/m ² for 3 days | Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 500 mg/m ² for 3 days | Flu 30 mg/m ² for 3 days Cyc 500 mg/m ² for 3 days |
| Participants enrolled | 18 ^b | NR | 65 (203 according to CT.gov) | 165 (by May 2018) | NR (43 according to CT.gov) | 18 (recruitment ongoing) | 25 | 38 (63 according to CT.gov) | 33 (100 according to CT.gov) | 344 | 32 | 119 across phase 1 and 2 (307) | 12 for phase 1 (37 according- |

Table 2. Main study characteristics (Continued)

| | | | | | | | | | | | | accord- ing to CT.gov) | ing to CT.gov across phase 1 and 2) |
|--|---------------------------|--------------|----------------|------------------|--------------|----------------|----------------|-------------|----------------|--|-----------------|--|--|
| Partici- pants re- ceiving CAR T-cells^a | 18 ^b | NR | 48 | 111 | 22 | 15 | 21 | 28 | 28 | 269 (294 total, 25 receiving non-con- forming product) | 32 | 108 across phase 1 and 2 | 12 |
| Partici- pants eval- uated | 18 | 13 | 47 | 93 | 22 | 11 | 21 | 28 | 28 | 256 | 29 | 101 for phase 2 | 12 |
| Propor- tion of en- rolled par- ticipants receiving CAR T-cells^a | Un- clear ^b | Un- clear | 48/65 (74%) | 111/165 (67%) | Un- clear | 15/18 (83%) | 21/25 (84%) | 28/38 (74%) | 28/33 (85%) | 269/344 (78%); 294/344 (85%) in- cluding those re- ceiving a non-con- forming product | 32/32 (100%) | 108/119 (91%) for phase 1 and 2 | 12/12 (100%) for phase 1 |
| Propor- tion of en- rolled par- ticipants evaluated | Un- clear ^b | Un- clear | 47/65 (72%) | 93/165 (56%) | Un- clear | 11/18 (61%) | 21/25 (84%) | 28/38 (74%) | 28/33 (85%) | 256/344 (74%) | 29/32 (91%) | 108/119 (91%) for phase 1 and 2 | 12/12 (100%) for phase 1 |

CT.gov = Clinicaltrials.gov

Cyc = cyclophosphamide

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma

EPOCH = etoposide, prednisolone, oncovin, cyclophosphamide, and hydroxydaunorubicin

Flu = fludarabine

NR = not reported

^a The numbers of participants refer to efficacy data retrieved from the primary publication and may include participants with conditions other than r/r DLBCL.

^b According to a secondary publication, this study enrolled 93 participants, of whom 90 received CAR T-cells including 37 participants with DLBCL whereas, in the primary publication we used to retrieve efficacy data from, only 18 participants with DLBCL were enrolled, of whom all received CAR T-cells and were evaluated.

Table 3. Main participant characteristics

| Char-acteris-tic\study ID | Beider 2019 | Chang 2015 | Hirayama 2019 | JULIET | Kochen-derfer 2017 | PLAT-FORM | Sang 2020 | Schuster 2017 | Tong 2020 | TRANS-CEND-NHL-0019 | Ying 2019 | ZUMA-1 | ZU-MA-6 |
|---|---|---|---|---|---|---|--|--|---|---|--|---|--|
| Popula-tion^o (propor-tion of partic-ipants with DLB-CL, type of DLBCL and other condi-tions if re-ported) | n = 18 evalu-ated, n = 17 (94%) DLBCL Type of DLBCL NR | n = 13 evalu-ated, n = 12 (92%) DLBCL Type of DLBCL NR | n = 48 re-ceiving CAR T-cells (n = 28) DL-BCL (n = 18 DLBCL NOS, n = 10 DLBCL TF from in-dolent)) n = 47 evaluated, n = 27-28 (56-58%) DLBCL (ex-act num-ber un-clear) | n = 111 re-ceiving CAR T-cells, (n = 109 (98%) DLBCL, n = 88 DLBCL NOS, n = 21 DLBCL TF from follicu-lar lym-phoma) | n = 22 re-ceiving CAR T-cells, n = 19 (86%) DLBCL, n = 2 follic-ular lym-phoma, n = 1 mantle cell lym-phoma) n = 22 evaluat-ed, NOS: n = 13, TF follicu-lar lym-phoma: n = 3, PM-BCL: n = 2, TF from CLL: n = 1 | n = 11 evalu-ated, n = 10 (91%) DLBCL Type of DLBCL NR | n = 21 evalu-ated, n = 21 (100%) (DLB-CL (n = 15 re-fracto-ry DLB-CL)) | n = 28 evaluated, n = 14 (50%) DLBCL DLBCL participants with performed im-mune-histochem-ical studies (n = 12): Relapsed and refractory germi-nal-centre DLBCL (n = 7); non-germi-nal-centre DLBCL (n = 5 Refractory DLBCL: 12/14 (86%) | n = 28 evalu-ated, n = 16 (57%) DLBCL Type of DLBCL NR | n = 256 evalu-ated, n = 206 (80%) DLBCL; n = 131 DLBCL NOS, n = 57 DLBCL TF from FLL, n = 18 DL-BCL TF from other in-dolent NHL sub-types | n = 29 evalu-ated, n = 20 (69%) DLBCL Type of DLBCL: NR | n = 108 re-ceiving CAR T-cells across phase 1 and 2; n = 77 DL-BCL in phase 2 n = 101 evalu-ated in phase 2; n = 77 (76%) DLBCL Type of DLBCL: Non-ger-minal-centre DLBCL | n = 12 evalu-ated, n = 12 (100%) DLBCL Type of DLBCL NR |
| Age in years (median and/or range if reported) | 40.5 (23-70) (n = 18) | 38 (9-61) (n = 12) | 58.5 (n = 48) | 56 (22-76) (n = 111) | 53 (26-67) (n = 19) | 53-78 (n = 11) | 55 (23-72) (n = 21) | 58 (25-77) (n = 14) | ≥ 60: 7/28 (25%) | 63 (54-70) (n = 269) | 52 (29-68) (n = 32) | 58 (n = 101) | 55 (30-66) (n = 12) |

Table 3. Main participant characteristics (Continued)

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|----|----|---|--|--|---------------|-------------------------------------|--|--|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----|
| Sex (male/total) | NR | NR | 35/48 (73%) | 60/93 (65%) | NR | 7/11 (64%) | 13/21 (62%) | 11/14 (79%) | 11/28 (39%) | 174/269 (65%) | 24/32 (75%) | 73/108 (68%) | NR |
| Previous SCT (DLBCL subgroup if reported) | NR | NR | autoSCT: 16/48 (33%) | autoSCT: 54/111 (49%) | autoSCT: 5/19 (26%) alloSCT: NR | NR | au- toSCT: 1/21 (5%) | autoSCT: 7/14 (50%) alloSCT: 0/14 (0%) | au- toSCT: NR | autoSCT: 90/269 (33%) | au- toSCT: 1/10 (10%) | autoSCT: 16/81 (21%) | NR |
| | | | alloSCT: 4/48 (8%) | alloSCT: 0/111 (0%) | | | al- loSCT: NR | | al- loSCT: 5/28 (18%) | alloSCT: 9/269 (3%) | al- loSCT: NR | alloSCT: NR | |
| | | | autoSCT and al- loSCT: 3/48 (6%) | | | | | | | | | | |
| Previous lines of treatment (median and/or range if reported) | NR | NR | Median: 4 (1-11) (n = 48) | 1: 5/111 (5%); 2: 49/111 (44%); 3: 34/111 (31%); 4-6: 23/111 (20%) | Median: 4 (2-7) (n = 19) | NR | Medi- an: 3 (1-6) (n = 21) | Median: 3 (1-8) (n = 14) | ≤ 2: 6/28 (21%); 3-5: 15/23 (54%); ≥ 6: 7/23 (25%) | Median: 3 (n = 269) | Medi- an: 4 (2-7) (n = 32) | Median: 3 (n = 108) | NR |

alloSCT = allogeneic stem-cell transplantation
 autoSCT = autologous stem-cell transplantation
 CT.gov = Clinicaltrials.gov
 DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma
 NOS = not otherwise specified
 NR = not reported
 SCT = stem-cell transplantation
 TF = transformed

^a Due to heterogeneous reporting of the composed sample including participants with conditions other than r/r DLBCL, the number of participants separated by condition is reported for participants receiving CAR T-cells, for participants evaluated, or both.

Qualität der Studien:

| | Representative study group (selection bias) | Complete outcome assessment/follow-up (attrition bias): OS | Complete outcome assessment/follow-up (attrition bias): Response (PFS, ORR, CR, PR) | Complete outcome assessment/follow-up (attrition bias): QoL | Complete outcome assessment/follow-up (attrition bias): AEs | Outcome assessors blinded to investigated determinant (detection bias): Objective (OS) | Outcome assessors blinded to investigated determinant (detection bias): Investigator-assessed (PFS, ORR, CR, PR, AEs) | Outcome assessors blinded to investigated determinant (detection bias): Patient-reported (QoL) | Important prognostic factors or follow-up taken adequately into account (confounding) | Well-defined study group (reporting bias) | Well-defined follow-up (reporting bias) | Well-defined outcome (reporting bias): OS | Well-defined outcome (reporting bias): Response (PFR, ORR, CR, PR) | Well-defined outcome (reporting bias): QoL | Well-defined outcome (reporting bias): AEs | Well-defined risk estimates (analyses) |
|-------------------|---|--|---|---|---|--|---|--|---|---|---|---|--|--|--|--|
| Beider 2019 | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | | | |
| Chang 2015 | ? | ? | ? | ? | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | | ● | |
| Hirayama 2019 | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | | | |
| JULIET | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| Kochenderfer 2017 | ? | ? | | ● | | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| PLATFORM | ? | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | ? | ? | ● | ● | ● | ● | |
| Sang 2020 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| Schuster 2017 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| Sang 2020 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| Schuster 2017 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| Tong 2020 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| TRANSCEND-NHL-001 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| Ying 2019 | ● | ● | ● | | ● | ● | ● | | | ? | ? | ● | ● | ● | ● | |
| ZUMA-1 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| ZUMA-6 | ● | ? | ? | ● | ● | ● | ● | | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |



Studienergebnisse:

| Outcomes | Impact | N° of participants (studies) | Certainty of the evidence (GRADE) |
|---|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Overall survival (follow-up: range 6 months to 24 months ^{a)}) | Overall survival was reported by eight uncontrolled studies. Four studies reported survival rates at 12 months which ranged between 48% and 59%, and one study reported an overall survival rate of 50.5% at 24 months. | 567 (8 observational studies) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2} |
| Quality of life (assessed with EQ-5D-5L VAS or FACT-Lym; follow-up: range 1 month to 18 months) | Two uncontrolled studies including 294 participants at baseline and 59 participants at the longest follow-up described improvements of quality of life over time; One study (186 participants at baseline, 38 participants evaluated at 12 months of follow-up) reported an increase in EQ-5D-5L VAS scores (indicating improvement); One study (108 participants at baseline, 21 participants evaluated at 18 months of follow-up) reported an increase in FACT-Lym total scores (indicating improvement). | 294 (2 observational studies) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2} |
| Any adverse events (follow-up: any time after CAR T-cell infusion) | Five uncontrolled studies reported the occurrence of adverse events among participants, ranging between 99-100% for any grade adverse events and 68-98% for adverse events grade ≥ 3. | 550 (5 observational studies) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2 3} |
| Any serious adverse events (follow-up: any time after CAR T-cell infusion) | In three uncontrolled studies, 56% to 68% of participants experienced serious adverse events while, in one uncontrolled study, no serious adverse events occurred. | 281 (4 observational studies) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2 3} |
| Cytokine release syndrome (follow-up: any time after CAR T-cell infusion) | Various grading criteria were used in 11 uncontrolled studies which reported the occurrence of cytokine release syndrome (CRS). Five studies reported between 42% and 100% of participants experiencing CRS according to criteria described in Lee 2014 . | 675 (11 observational studies) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2 3} |
| Progression-free survival (follow-up: range 4 months to 18 months ^{a)}) | Nine uncontrolled studies reported results on progression-free survival, disease-free survival or relapse-free survival at any time of follow-up. 12-month progression-free survival rates were reported by four studies and ranged between 44% and 75%. In one study, relapse-free survival remained at a rate of 64% at both 12, and 18 months. | 575 (9 observational studies) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2} |
| Complete response (follow-up: range 1 month to 6 months ^{a)}) | All of the 13 uncontrolled studies provided data on complete response rates. At six months, three studies reported complete response rates between 40% and 45%. | 620 (13 observational studies) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1 2} |

^a**The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

EQ-5D-5L VAS = EuroQol 5-Dimension 5-Level visual analogue scale

FACT-Lym = Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma

¹ The overall risk of bias was judged to be high for all studies (downgraded by 1 point for risk of bias).

² None of the included studies had a control group and effect estimates could not be calculated (downgraded by 1 point for imprecision).

³ Duration of follow-up varied substantially (downgraded by 1 point for inconsistency).

For all outcomes, our assessment of the certainty of the evidence started with "low certainty" as we only included observational studies.

^a Due to various follow-up times in the included studies, we included time point-specific outcome data in the summary of findings table only.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The available evidence on the benefits and harms of CAR T-cell therapy for people with r/r DLBCL is limited, mainly because of the absence of comparative clinical trials. The results we present should be regarded in light of this limitation and conclusions should be drawn very carefully. Due to the uncertainty in the current evidence, a large number of ongoing investigations and a risk of substantial and potentially life-threatening complications requiring supplementary treatment, it is critical to continue evaluating the evidence on this new therapy.

Kommentare zum Review

Eigentlich geringe Relevanz, da es keinen Vergleich gibt. Aufgrund der geringen Anzahl relevanter Publikationen und der hohen Qualität von CRs wurde das Review trotzdem eingeschlossen.

3.2 Systematische Reviews

Oluwole OO et al., 2024 [6].

Network meta-analysis of CAR T-Cell therapy for the treatment of 3L+ R/R LBCL after using published comparative studies

Fragestellung

our aim was to identify all comparative studies of CAR T-cell therapies and salvage chemotherapy through a systematic literature review, and, where feasible, to provide a more robust evaluation of comparative efficacy and safety using an anchored network meta-analysis (NMA)

Methodik

Population:

- patients with relapsed/refractory DLBCL

Intervention:

- Axicabtagene ciloleucl (Yescarta)
- Tisagenlecleucl (Kymriah)
- Lisocabtagene maraleucl (Breyanzi)

Komparator:

- Salvage chemotherapy
- Standard of care
- Any of the above

Endpunkte:

- OS; PFS; ORR; CR; CRS; NE

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase and Medline via Ovid
- inception - 16 January 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality and risk of bias assessments were conducted using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for cohort studies
- NMA: As there were closed loops in the extended network, inconsistency was assessed using node splitting.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8
- a total of 3 studies were included in the primary evidence base
- with an additional 5 studies included in the extended network



Charakteristika der Population/Studien:

Table S4: Study mapping of the systematic literature review base

| Study | Author | Title | Year |
|--|----------------------------------|---|------|
| MAIC; Summary level tisa-cel (JULIET) vs IPD for liso-cel (TRANSCEND) | Cartron et al ⁵ | Matching-adjusted indirect treatment comparison of chimeric antigen receptor t-cell therapies for third-line or later treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Lisocabtagene maraleucel versus tisagenlecleucel | 2022 |
| MAIC; Summary-level axi-cel (ZUMA-1) vs IPD for liso-cel (TRANSCEND-NHL-001) | Maloney et al ⁶ | Matching-adjusted indirect treatment comparison of liso-cel versus axi-cel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma | 2021 |
| | Maloney et al ⁷ | Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) vs axicabtagene ciloleucel (axi-cel) and tisagenlecleucel in relapsed/refractory (r/r) large b-cell lymphoma (LBCL) | 2020 |
| Propensity; IPD for tisa-cel (JULIET) vs IPD for SOC (CORAL) | Maziarz et al ⁸ | Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma | 2022 |
| | Moradi-Lakeh et al ⁹ | Cost-effectiveness of tisagenlecleucel in paediatric acute lymphoblastic leukaemia (pALL) and adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in Switzerland | 2021 |
| Propensity; IPD for axi-cel (ZUMA-1) vs IPD for salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma (SCHOLAR-1) | Neelapu et al ¹⁰ | Comparison of 2-year outcomes with CAR-T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma | 2021 |
| | Neelapu et al ¹¹ | A comparison of two-year outcomes in zuma-1 (axicabtagene ciloleucel) and SCHOLAR-1 in patients with refractory large b cell lymphoma | 2019 |
| | Neelapu et al ¹² | A comparison of one-year outcomes in ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel) and SCHOLAR-1 in patients with refractory, aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) | 2017 |
| | Gisselbrecht et al ¹³ | A comparison of one-year outcomes in patients with refractory large b cell lymphoma from ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel) and SCHOLAR-1 | 2018 |
| MAIC; IPD for axi-cel (ZUMA-1) vs population tisa-cel (JULIET) | Oluwole et al ¹⁴ | Pcn445 indirect treatment comparison of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus tisagenlecleucel (tisa-cel) in relapsed/refractory large B cell lymphoma (r-LBCL) | 2019 |
| | Oluwole et al ¹⁵ | Comparing efficacy, safety, and preinfusion period of axicabtagene ciloleucel versus tisagenlecleucel in relapsed/refractory large b cell lymphoma | 2020 |
| MAIC; IPD for axi-cel (ZUMA-1) vs aggregate level liso-cel (TRANSCEND-NHL-001) | Oluwole et al ¹⁶ | Matching-adjusted indirect comparison of axi-cel and liso-cel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma | 2022 |
| | Oluwole et al ¹⁷ | Abcl-289: Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) and lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed or refractory (r/r) large b-cell lymphoma (LBCL) after two or more prior lines of therapy | 2021 |
| MAIC; IPD for liso-cel (TRANSCEND) vs summary-level salvage (SCHOLAR-1) | Salles et al ¹⁸ | Indirect treatment comparison of liso-cel vs. Salvage chemotherapy in diffuse large b-cell lymphoma: TRANSCEND vs. SCHOLAR-1 | 2021 |
| MAIC; IPD for tisa-cel (JULIET) vs summary-level liso-cel (TRANSCEND) | Schuster et al ¹⁹ | Comparative efficacy of tisagenlecleucel and lisocabtagene maraleucel among adults with relapsed/refractory large b-cell lymphomas: An indirect treatment comparison | 2022 |
| | Schuster et al ²⁰ | Abcl-166: Tisagenlecleucel and lisocabtagene maraleucel: Comparative efficacy in patients with relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma | 2021 |
| | Maziarz et al ²¹ | Comparative efficacy of tisagenlecleucel (tisa-cel) and lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma (r/r DLBCL) | 2021 |
| | Kersten et al ²² | Comparative efficacy of tisagenlecleucel (tisa-cel) and lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients with relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma (r/r DLBCL) | 2021 |

DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; IPD, individual patient data; LBCL, large B-cell lymphoma; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; r/r, relapsed/refractory

Qualität der Studien:

Table S5: Newcastle-Ottawa quality assessment of included MAICs

| Study comparison | Treatment comparison | Selection (up to ****) | Comparability (up to **) | Outcomes (up to ***) |
|--|----------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Historical evidence base | | | | |
| ZUMA-1 IPD vs SCHOLAR-1 IPD (Propensity score) | Axi-cel vs SoC | **** | ** | *** |
| TRANSCEND-NHL-001 IPD vs SCHOLAR-1 summary (MAIC) | Liso-cel vs SoC | *** | * | *** |
| JULIET IPD vs CORAL IPD (Propensity score) | Tisa-cel vs SoC | **** | * | *** |
| Extended evidence base | | | | |
| ZUMA-1 IPD vs TRANSCEND- NHL-001 summary (MAIC) | Axi-cel vs Liso-cel | *** | ** | *** |
| TRANSCEND-NHL-001 IPD vs ZUMA-1 summary (MAIC) | Liso-cel vs Axi-cel | *** | * | ** |
| JULIET IPD vs TRANSCEND- NHL-001 summary (MAIC) | Tisa-cel vs Liso-cel | *** | ** | *** |
| TRANSCEND-NHL-001 IPD vs JULIET summary (MAIC) | Liso-cel vs Tisa-cel | *** | * | *** |
| ZUMA-1 IPD vs JULIET summary (MAIC) | Axi-cel vs Tisa-cel | *** | ** | *** |

Studienergebnisse:

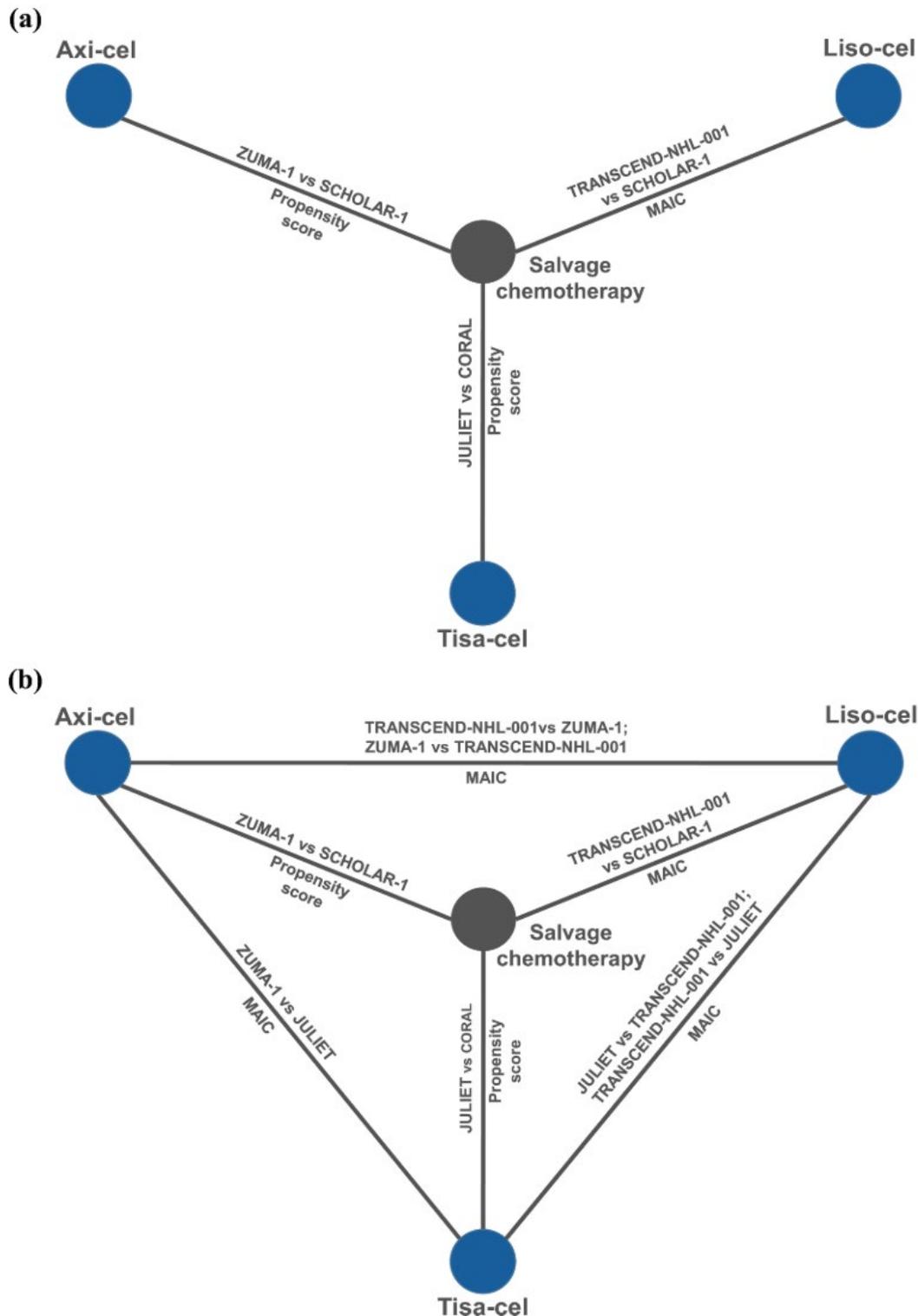


Figure 2. Network of evidence for (a) the primary evidence base; and (b) the extended evidence base. Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; IPI, international prognostic index; liso-cel, lisocabtagene maraleucel; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; SoC, standard of care, tisa-cel; tisagenlecleucel.

Table 2. Network meta-analysis results using the primary network.

| | OS (HR, 95% CrI) | ORR (OR, 95% CrI) | CR (OR, 95% CrI) |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Compared to salvage CT: | | | |
| Axi-cel vs salvage CT | 0.27 (0.19, 0.38) | 9.29 (5.18, 18.16) | 8.57 (4.95, 15.00) |
| Liso-cel vs salvage CT | 0.50 (0.40, 0.60) | 7.06 (4.71, 10.73) | 12.89 (8.06, 20.87) |
| Tisa-cel vs salvage CT | 0.57 (0.44, 0.73) | 1.66 (1.05, 2.61) | – |
| Between CAR T-cell therapy comparison: | | | |
| Axi-cel vs liso-cel | 0.54 (0.37, 0.79) | 1.32 (0.64, 2.89) | 0.67 (0.32, 1.39) |
| Axi-cel vs tisa-cel | 0.47 (0.26, 0.88) | 5.63 (2.66, 12.54) | – |
| Liso-cel vs tisa-cel | 0.87 (0.42, 1.78) | 4.26 (2.33, 7.93) | – |

Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; CAR T-cell therapy, chimeric antigen receptor T-cell therapy; CrI, credible interval; CR, complete response; CT, chemotherapy; liso-cel, lisocabtagene maraleucel; ORR, overall response rate; OS, overall survival; SoC, standard of care; tisa-cel; tisagenlecleucel.

Table 3. Comparison of the three CAR T-cell treatments – NMAs vs published ITC results.

| | Network | Axi-cel vs Liso-cel | Axi-cel vs Tisa-cel | Liso-cel vs Tisa-cel |
|-------------------------------|---------|---|-------------------------------|---|
| Overall survival (HR) | ITC | 0.53 (0.34–0.82) [32] 1.23 (0.67–2.27) [14] | 0.51 (0.31–0.83) [31] | 0.89 (0.49–1.61) [29] 0.67 (0.47–0.95) [33] |
| | NMA | 0.54 (0.37, 0.79) | 0.47 (0.26, 0.88) | 0.87 (0.42, 1.78) |
| Overall response rate (OR) | ITC | 2.18 (0.96–4.98) [32] 0.71 (0.29–1.79) [14] | 4.77 (1.90–12.01) [31] | 2.78 (1.63–4.74) [33] |
| | NMA | 1.32 (0.64, 2.87) | 5.62 (2.64, 12.42) | 4.24 (2.28, 7.91) |
| Complete response (OR) | ITC | 1.84 (0.97–3.50) [32] 0.83 (0.38–1.79) [14] | 2.65 (1.26–5.58) [31] | 2.01 (1.22–3.30) [33] |
| | NMA | 0.67 (0.32, 1.37) | – | – |

ITC results are from published matching-adjusted indirect comparisons, anchored results are from the NMA we conducted. IPD was used for axi-cel in two studies [15]; 95% CI's were used in the published ITC studies, and 95% CrI's were used in the NMA comparisons and; IPD was used for liso-cel in two studies [14,43]; IPD was used for tisa-cel in one study [44]; otherwise summary level data was used. Note that for axi-cel vs liso-cel, the primary analysis did not include liso-cel patients who had received bridging therapy.

Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; CI, confidence interval; CrI, credible interval; HR, hazard ratio; ITC, indirect treatment comparison; liso-cel, lisocabtagene ciloleucel; NMA, network meta-analysis; OR, odds ratio; tisa-cel, tisagenlecleucel.

Across all outcomes, CAR T-cell therapies performed significantly better than salvage chemotherapy. For OS, the HRs of 0.27 (95% credible interval [CrI]: 0.19–0.38), 0.50 (95% CrI: 0.40–0.60) and 0.57 (95% CrI: 0.44–0.73) favored axi-cel, liso-cel and tisa-cel, respectively, when compared to salvage chemotherapy. Similarly, response outcomes were in favor of CAR T-cell therapies in comparison to salvage chemotherapy, although CR was not reported in the tisa-cel study.

When comparing CAR T-cell therapies using the anchored network, axi-cel was associated with a significant improvement in OS compared to liso-cel (HR: 0.54; 95% CrI: 0.37–0.79) and tisa-cel (HR: 0.47; 95% CrI: 0.26–0.88). The comparison of OS between liso-cel and tisa-cel was not statistically differentiable (HR: 0.87; 95% CrI: 0.42–1.78). For ORR, axi-cel was associated with a higher response rate compared to tisa-cel (OR: 5.62; 95% CrI: 2.64–12.42), but not liso-cel (OR: 1.32; 95% CrI: 0.64–2.87), and liso-cel was associated with a higher response rate compared to tisa-cel (OR: 4.24; 95% CrI: 2.28–7.91). For CR, only a comparison between axi-cel and liso-cel was possible, and no significant difference was observed (OR: 0.67; 95% CrI: 0.32–1.37) between these treatments.

The extended network also provided an opportunity to analyze safety outcomes (Supplementary Table S9). There was an increased risk of CRS and NE with axi-cel relative to both liso-cel and tisa-cel. The odds ratio of grade ≥ 3 CRS with axi-cel relative to liso-cel was 4.63 (95% CrI: 2.01–11.48) and relative to tisa-cel was 0.47 (95% CrI: 0.17–1.13). The odds ratio of grade ≥ 3 NE with axi-cel relative to liso-cel was 4.53 (95% CrI: 2.68–7.69) and relative to tisa-cel was 2.85 (95% CrI: 1.47–5.45). Liso-cel and tisa-cel were not statistically different with respect to NEs, but liso-cel led to reduced odds of CRS relative to tisa-cel.

Anmerkung/Fazit der Autoren

CAR T-cell therapies have addressed a substantial unmet need for R/R LBCL patients who previously experienced poor outcomes from salvage chemotherapy. Among these, axi-cel has been associated with improved survival relative to tisa-cel and liso-cel and these findings are consistent both with other published ITCs and a growing body of real-world evidence.

Gagelmann N et al., 2024 [4].

Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

In the present study we aimed to synthesize the existing evidence on the actual outcomes of axi-cel and tisa-cel in patients with relapsed or refractory DLBCL.

Methodik

Population:

- adult patients

Intervention/Komparator:

- axi-cel or tisa-cel

Endpunkte:

- PFS; OS; relapse/progression, overall and complete response, adverse events, CRS, ICANS

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE; Cochrane Central Register of Controlled Trials etc.
- May 1, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROBINS-I
- overall body of evidence was assessed using the GRADE approach
- the overall heterogeneity was assessed using the I^2 index

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8
- 2372 participants

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1

Characteristics of the Included Studies

| Study | Number of Patients | | Age, yr, median | | DLBCL, % | | Prior Lines of Therapy, median (range)/(%) | | Days from Apheresis to Infusion | | Bridging, % | | Prior SCT, % | | LDH > Normal, % | | ECOG PS 0-1, % | |
|----------------------------|--------------------|----------|-----------------|----------|----------|----------|--|----------|---------------------------------|----------|-------------|----------|--------------|----------|-----------------|----------|----------------|----------|
| | Axi-cel | Tisa-cel | Axi-cel | Tisa-cel | Axi-cel | Tisa-cel | Axi-cel | Tisa-cel | Axi-cel | Tisa-cel | Axi-cel | Tisa-cel | Axi-cel | Tisa-cel | Axi-cel | Tisa-cel | Axi-cel | Tisa-cel |
| Bethge et al., 2022 [27] | 173 | 183 | 60 | 61 | 88 | 93 | ≥3 (67) | ≥3 (74) | 35 | 55 | 72 | 84 | 33 | 35 | 65 | 55 | 84 | 84 |
| Bachy et al., 2022 [29] | 494 | 315 | 63 | 64 | 74 | 78 | 2 (2-8) | 3 (2-10) | NR | | 82 | 86 | 21 | 26 | 55 | 50 | 86 | 82 |
| Kwon et al., 2023 [25] | 152 | 155 | 59 | 62 | 75 | 64 | 2 (2-6) | 2 (2-7) | NR | | 78 | 83 | 31 | 29 | 50 | 60 | 95 | 93 |
| Gauthier et al., 2022 [26] | 68 | 31 | 62 | 64 | 74 | 58 | 3 (2-4) | 3 (2-4) | 27 | 40 | 59 | 71 | NR | | NR | | NR | |
| Benoit et al., 2023 [28] | 15 | 10 | 59 | 67 | 67 | 60 | ≥3 (0) | ≥3 (5) | 28 | 36 | 44 | | 47 | 40 | NR | | 100 | |
| Kuhn et al., 2022 [24] | 292 | 112 | 57 | 63 | 64 | 75 | ≥3 (37) | ≥3 (42) | 40 | 50 | 88 | 82 | 18 | 12 | 71 | 73 | 90 | 91 |
| Riedell et al., 2022 [30] | 168 | 92 | 59 | 67 | | | 3 (2-10) | 4 (2-9) | 28 | 45 | | | | | | | | |
| Mian et al., 2023 [31] | 55 | 29 | <65: 65/41 | | 100 | 100 | ≥4 (42) | ≥4 (34) | NR | | NR | | 45 | 24 | NR | | 75 | 76 |

NR indicates not reported.

Qualität der Studien:

Table 1. Risk of bias of included studies.

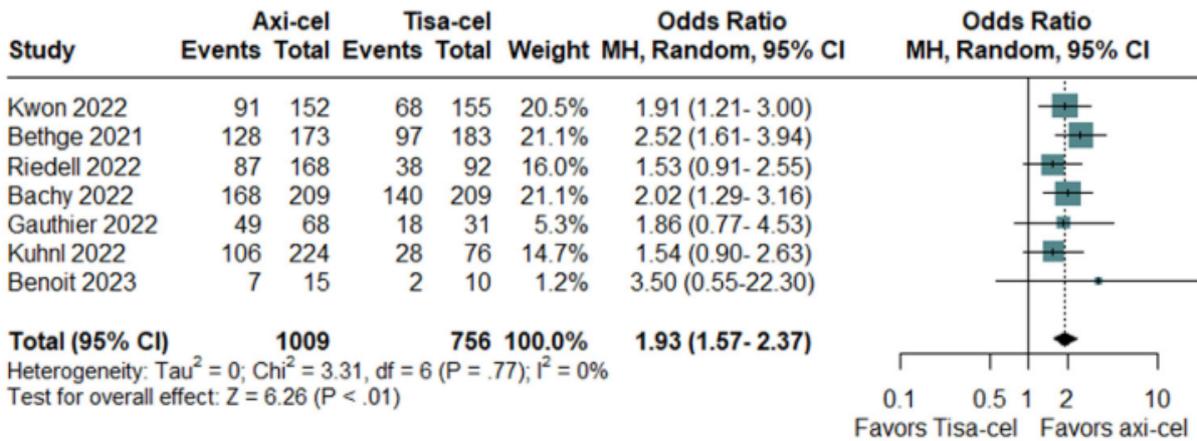
| Study | Confounding | Selection of participants | Classification of participants | Deviations from intended interventions | Missing data | Measurement of outcomes | Selection of reported results | Overall risk of bias |
|----------|-------------|---------------------------|--------------------------------|--|--------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Bethge | Yes | No | PN | Yes | PN | Yes | Yes | Moderate |
| Bachy | Yes | Yes | Yes | Yes | PN | Yes | Yes | Low |
| Kwon | Yes | Yes | Yes | Yes | PN | Yes | Yes | Low |
| Gauthier | Yes | No | PN | Yes | PN | Yes | PN | Moderate |
| Benoit | No | No | PN | Yes | PN | Yes | PN | Serious |
| Kuhn | Yes | Yes | Yes | Yes | PN | Yes | Yes | Low |
| Riedell | Yes | Yes | Yes | Yes | PN | Yes | Yes | Low |
| Mian | No | No | PN | Yes | PN | Yes | PN | Serious |

Table 2. Quality assessment.

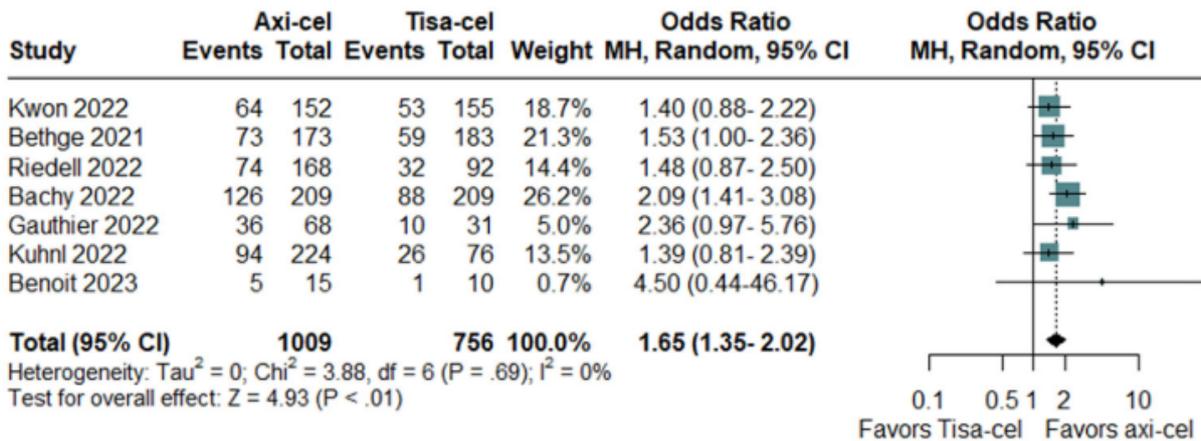
| No. of studies | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Publication bias | Axi-cel | Tisa-cel | Odds ratio (95% CI) | Quality | Importance |
|--|--------------|----------------------|--------------|----------------------|------------------|---------|----------|---------------------|------------------|------------|
| Overall response | | | | | | | | | | |
| 7 | Low | Not Serious | Not serious | Not serious | NA | 1009 | 755 | 1.93 (1.57-2.37) | ⊕⊕⊕○ Moderate | Critical |
| Complete response | | | | | | | | | | |
| 7 | Low | Not Serious | Not serious | Not serious | NA | 1009 | 755 | 1.65 (1.35-2.02) | ⊕⊕⊕○ Moderate | Critical |
| Progression-free survival | | | | | | | | | | |
| 6 | Low | Not Serious | Not serious | Not serious | NA | 941 | 725 | 0.60 (0.48-0.74) | ⊕⊕⊕○ Moderate | Critical |
| Overall survival | | | | | | | | | | |
| 5 | Low | Not Serious | Not serious | Serious ^a | NA | 926 | 715 | 0.84 (0.68-1.02) | ⊕⊕○○ Low | Critical |
| Non-relapse mortality | | | | | | | | | | |
| 4 | Low | Not Serious | Not serious | Not serious | NA | 785 | 532 | 2.40 (1.38-4.16) | ⊕⊕⊕⊕ High | Critical |
| CRS | | | | | | | | | | |
| 7 | Low | Serious ^b | Not serious | Not serious | NA | 991 | 728 | 3.23 (2.20-4.74) | ⊕⊕⊕⊕ High | Critical |
| ICANS | | | | | | | | | | |
| 7 | Low | Not Serious | Not serious | Not serious | NA | 991 | 728 | 4.04 (2.90-5.65) | ⊕⊕⊕⊕ High | Critical |
| ^a Estimates crossing decision threshold | | | | | | | | | | |
| ^b I ² =53%, P=0.05 | | | | | | | | | | |

Studienergebnisse:

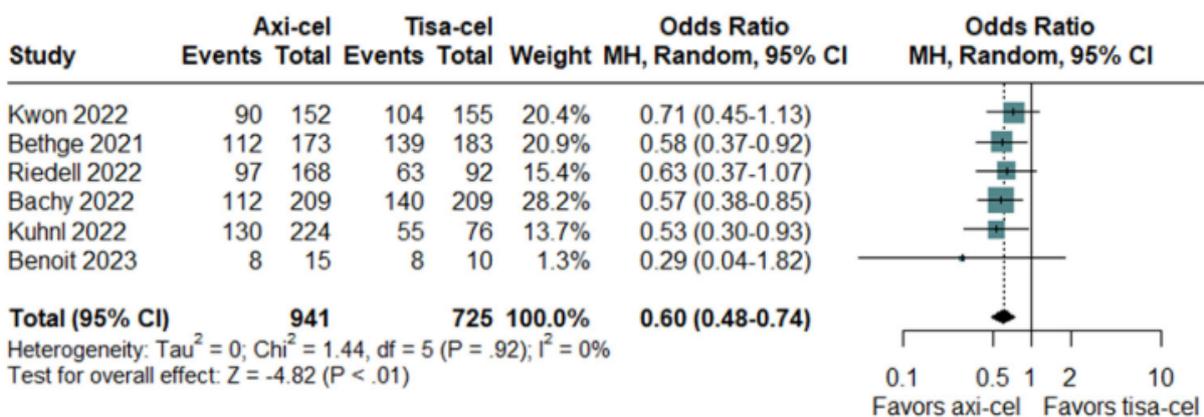
Overall response



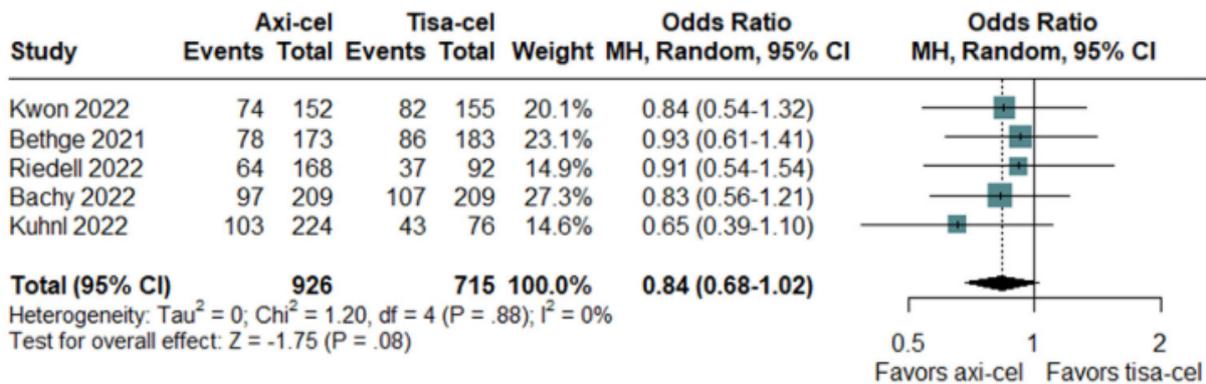
Complete response



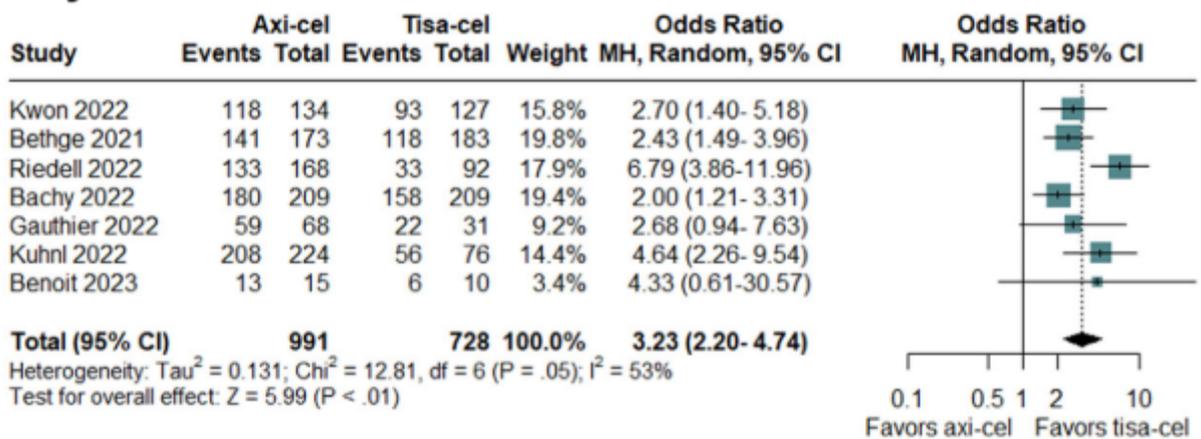
Progression-free survival



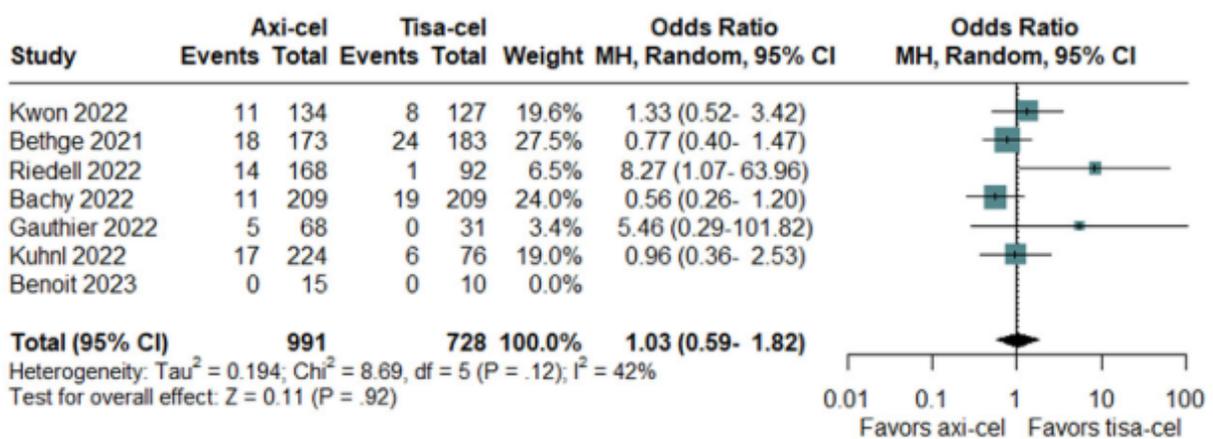
Overall survival



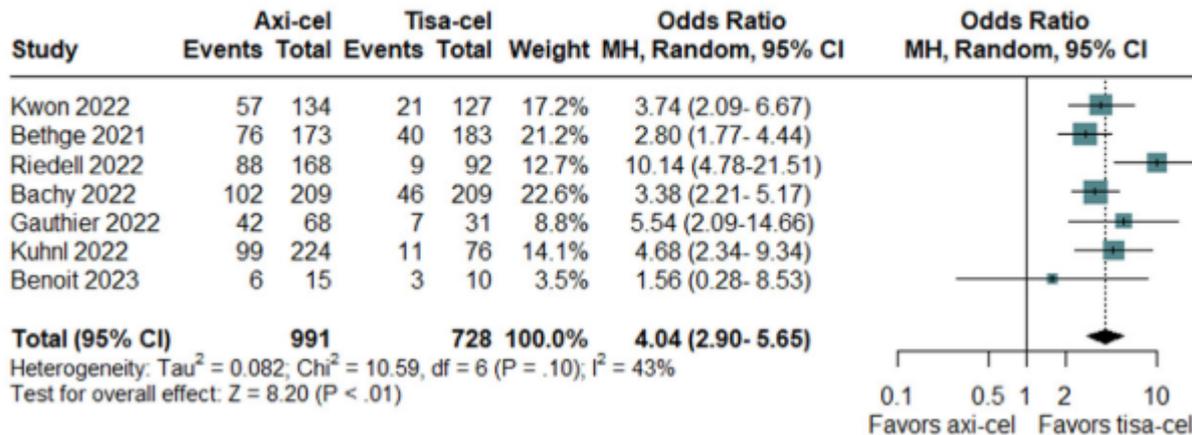
Any CRS



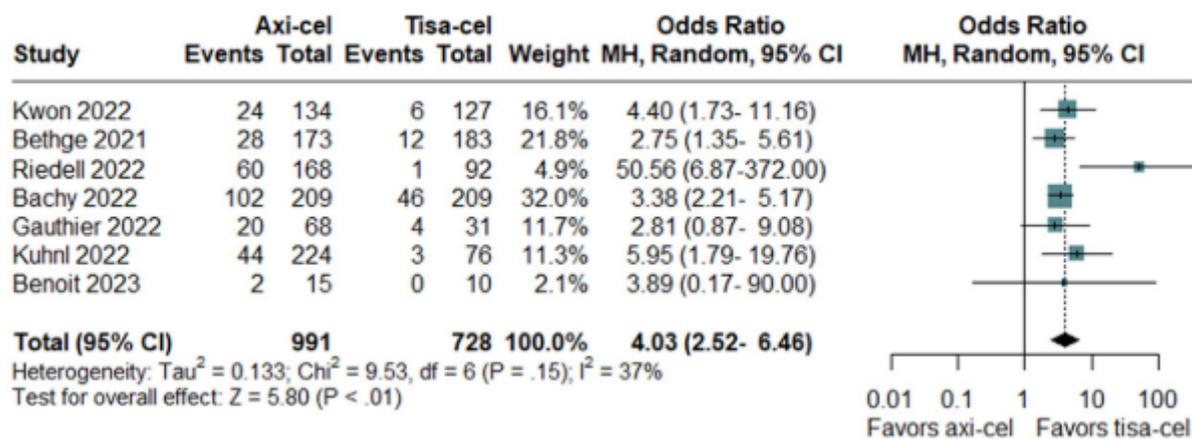
Severe CRS



Any ICANS



Severe ICANS



Severe neutropenia

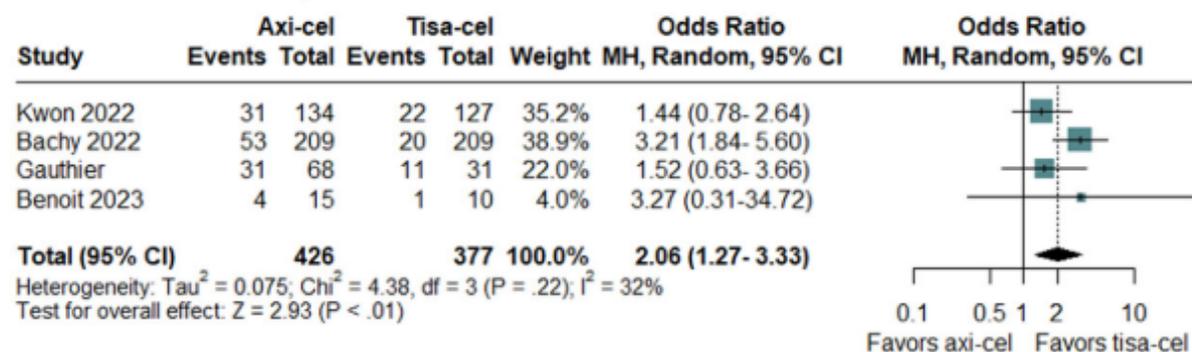


Figure 3. Safety outcomes of axi-cel versus tisa-cel in terms of CRS of any grade, CRS grade ≥ 3 , ICANS of any grade, ICANS grade 3, and severe neutropenia at 1 month after CAR-T infusion.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study provides strong evidence of the greater efficacy of axi-cel versus tisa-cel; however, the higher toxicity and NRM seen with axicel might not counterbalance the overall results and highlight the need for more careful screening and timely intervention for these patients. This study also highlights the need for adequate reporting of study results and may facilitate clinicians' choice of CAR-T product for a specific patient, balancing safety and efficacy.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [1,2].

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

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu** (Gültig bis: 30.10.2027)

Recherche/Suchzeitraum:

- Vom 10.06.2012 bis zum 10.06.2022.
- Am 09.06.2020 fand eine Suche nach relevanten Leitlinien statt. Es wurde jeweils mit den Suchbegriffen „aggressiv“, „diffus“, „DLBCL“, „Lymphom“ und „Hodgkin“ in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net, GIN) sowie systematisch in Medline nach relevanten Leitlinien gesucht
- Zusätzlich zu eigenen systematischen Recherchen wurde auf der Website des IQWiG/G-BA mit den Suchbegriffen „DLBCL“ und „Lymphom“ nach Dossierbewertungen gesucht, die sich auf die Behandlung von Patient*innen mit einem DLBCL beziehen.

LoE/GoR

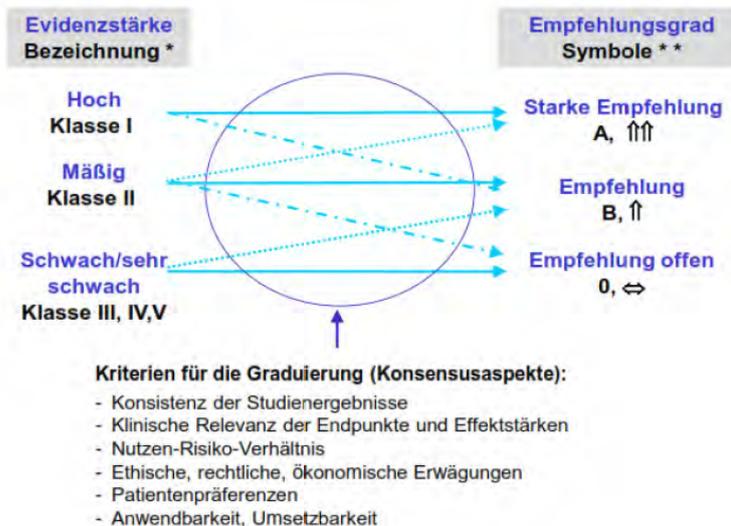
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

| Qualität der Evidenz | Beschreibung | Symbol |
|-----------------------|---|--------|
| Hohe Qualität | Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt. | ⊕⊕⊕⊕ |
| Moderate Qualität | Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist. | ⊕⊕⊕⊖ |
| Geringe Qualität | Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein. | ⊕⊕⊖⊖ |
| Sehr geringe Qualität | Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer. | ⊕⊖⊖⊖ |

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Ausdrucksweise |
|-----------------|-------------------|----------------|
| A | Starke Empfehlung | soll |
| B | Empfehlung | sollte |
| 0 | Empfehlung offen | kann |

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades



*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien: Die Empfehlungen wurden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [777]

Empfehlungen

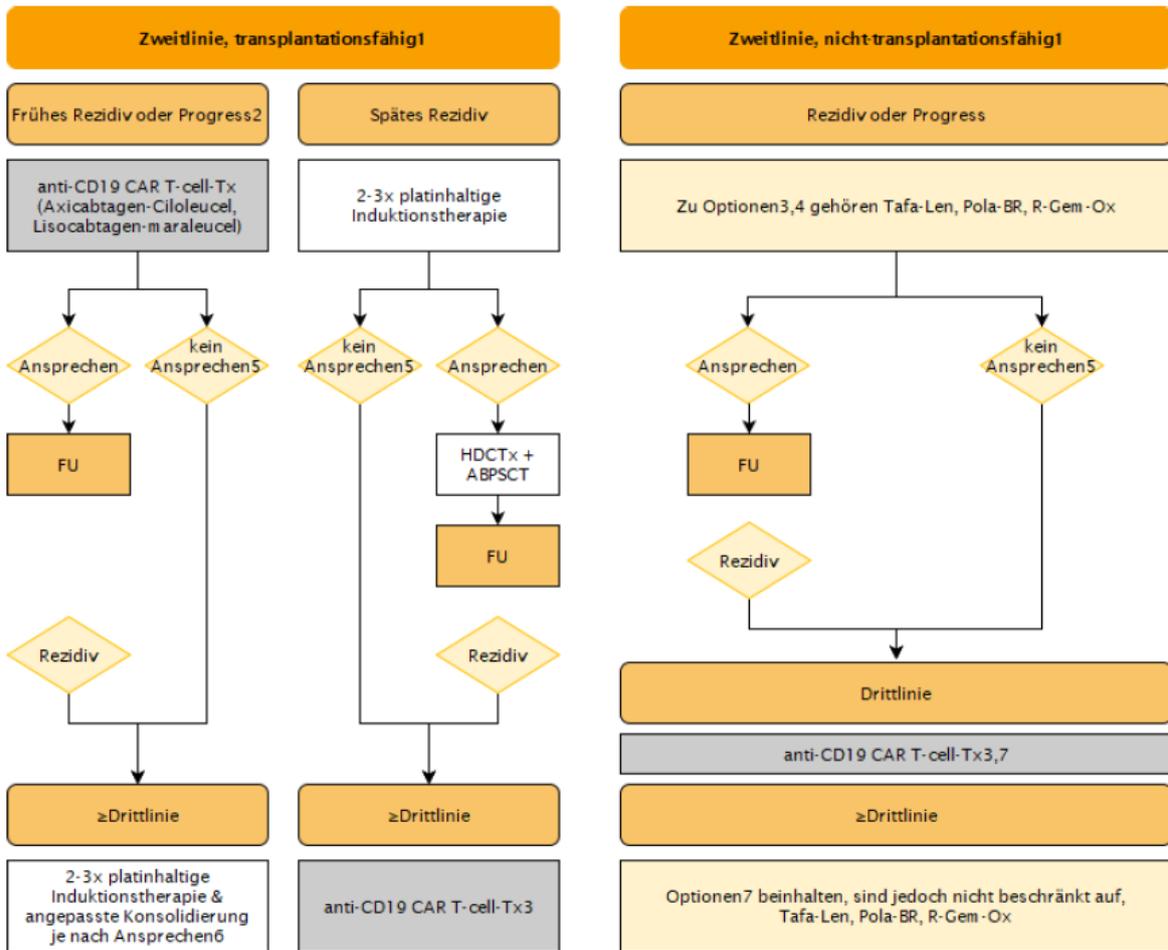


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL

1 Es gibt keine validierte Methode, um die Eignung für HDCT (Hochdosis-Chemotherapie) festzustellen. Die mit HDCT assoziierte Mortalität kann mit HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) festgestellt werden.

2 Definiert als Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie.

3 Es gibt keinen direkten Vergleich der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist bei Festlegung der Indikation notwendig. Der Einsatz von verschiedenen CAR T-Zell-Behandlungen hängt vom Zulassungsstatus ab.

4 Bestrahlung.

5 Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Ansprechen ist definiert als komplette oder partielle metabolische Remission, entsprechend den Lugano-Kriterien.

6 Bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung besteht die Option zur Konsolidierung mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation.

7 In der Drittlinie und späteren Linien ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung notwendig, diese beeinflusst die Reihenfolge der Behandlungsempfehlungen.

ABPSCT = autologe periphere Blutstammzelltransplantation; Anti-CD19 CAR T-cell-T = gegen CD19 gerichtete CAR (chimärer Antigenrezeptor) T-Zelltherapie; FU = Follow-up; HDCT = Hochdosis-Chemotherapie; Pola-BR = Polatuzumab vedotin, Bendamustin, Rituximab; R-Gem-Ox = Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin; Tafa-Len = Tafasitamab, Lenalidomid

| 8.12 | Konsensbasierte Empfehlung | 2022 |
|-----------|--|------|
| EK | Bei primär kurativer Therapieintention soll bei Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. | |
| | Starker Konsens | |
| 8.13 | Konsensbasierte Empfehlung | 2022 |
| EK | Bei primär kurativer Therapieintention für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und nach erfolgter CAR T- oder nicht durchführbarer CAR T-Zelltherapie soll die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |
| 8.14 | Konsensbasierte Empfehlung | 2022 |
| EK | Für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär kurativer Therapieintention soll bei Hochdosistherapie-fähigen Patient*innen die Möglichkeit einer weiteren konventionellen Immunchemotherapie zur Remissionsinduktion angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |
| 8.15 | Konsensbasierte Empfehlung | 2022 |
| EK | Für Hochdosistherapie-fähige Patient*innen sollte bei Erreichen einer partiellen oder kompletten metabolischen Remission des DLBCL durch eine konventionelle Immunchemotherapie auch jenseits der Zweitlinientherapie eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

| 8.16 | Konsensbasierte Empfehlung | 2022 |
|-----------|--|------|
| EK | <p>Für Patient*innen im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) soll eine Therapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid oder • einer konventionellen Immunchemotherapie oder • zielgerichteten Substanzen oder • einer Bestrahlung <p>angeboten werden.</p> <p>CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.</p> | |
| | Starker Konsens | |

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [5]

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management.

Zielsetzung

This guideline covers diagnosing and managing non-Hodgkin's lymphoma in people aged 16 years and over. It aims to improve care for people with non-Hodgkin's lymphoma by promoting the best tests for diagnosis and staging and the most effective treatments for 6 of the subtypes. Tests and treatments covered include excision biopsy, radiotherapy, immunochemotherapy and stem cell transplantation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben¹, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Last update: 10.2021.

Recherche/Suchzeitraum:

The following databases were included in the literature search:

- The Cochrane Library
- Medline and Premedline 1946 onwards
- Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards

¹ In most cases the committee reaches decisions through a process of informal consensus, but sometimes formal voting procedures are used (siehe 'Developing NICE guidelines: the manual')

- Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) 1900 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1900 onwards]

Subject specific databased used for certain topics:

- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) 1937 onwards
- PsycINFO 1806 onwards
- Allied and Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards

[...] searches were updated and re-run 8 weeks before the guideline was submitted to NICE for stakeholder consultation. [...] Any evidence published after this date was not included. For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

LoE

Tabelle 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

| Quality element | Description |
|-----------------|---|
| High | Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. |
| Moderate | Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. |
| Low | Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. |
| Very low | Any estimate of effect is very uncertain. |

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. [...] Recommendations were based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. [...] Terms used within this guideline are:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm (based on high quality evidence)
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients (based on high quality evidence)
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients (based on poor quality evidence or no evidence). The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Recommendations

Salvage therapy and consolidation with stem cell transplantation

Offer salvage therapy with multi-agent immunochemotherapy to people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are fit enough to tolerate intensive therapy:

- Explain that this is primarily to obtain sufficient response to allow consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation, but is also beneficial even if not followed by transplantation.

- Consider R-GDP immunochemotherapy, which is as effective as other commonly used salvage regimens and less toxic.

Offer consolidation with autologous stem cell transplantation to people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy) who are fit enough for transplantation.

Consider consolidation with allogeneic stem cell transplantation for people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy):

- that relapses after autologous stem cell transplantation or
- in whom stem cell harvesting is not possible.

Quality of the evidence

The quality of the evidence was moderate to very low using GRADE.

Evidence comparing transplantation to non-transplantation strategies was lacking. The randomised trials involving autologous transplantation compared different salvage chemotherapy regimens. Only non comparative studies were available for allogeneic transplantation. This limited the strength of the recommendation that the Guideline Committee (GC) were able to make about allogeneic transplantation.

Trade-off between clinical benefits and harms

The GC considered that the recommendation to offer salvage therapy and consolidation with autologous transplantation would prolong overall survival. Evidence from trials comparing different salvage chemotherapies followed by autologous stem cell transplant indicated overall survival of around 40% and event free survival around 30%.

The use of high dose therapy with autologous transplantation however is associated with toxicity including late effects and in some cases treatment related mortality.

The GC considered that the increased overall survival outweighed the harms due to acute and late effects.

The recommendation to consider salvage therapy R-GDP instead of R-DHAP, has the potential to reduce treatment related toxicity without adversely affecting overall survival. This recommendation was informed by a randomised trial which indicated R-GDP was as effective as R-DHAP with similar overall and event free survival, but with fewer serious adverse events (47% versus 60%).

Evidence about allogeneic stem cell transplant indicated overall survival of around 40% at five years with similar rates of acute and chronic graft versus host disease.

4.4.3.1 Clinical evidence

Evidence came from three randomised controlled trials, three retrospective cohort studies and four retrospective case series.

4.4.3.1.1 R-BEAM followed by ASCT versus B-BEAM followed by ASCT

Low quality evidence from one study of 224 patients reported that overall rate of grade 3-5 non-haematologic toxicities and grade 3-5 mucositis, but not other individual grade 3-5 non-haematologic toxicities, overall survival, progression-free survival, and treatment-related mortality were significantly lower in R-BEAM than B-BEAM (HRs not reported [BMT CTN 0401]).

4.4.3.1.2 R-ICE followed by ASCT versus R-DHAP followed by ASCT

One study (CORAL) with 477 patients provided moderate quality evidence that overall survival, progression-free survival, and event-free survival did not differ significantly between R-ICE and R-DHAP (HRs not reported).

4.4.3.1.3 (R-)GDP followed by ASCT versus (R-)DHAP followed by ASCT

One study with 619 patients (NCIC-CTG LY-12) provided low quality evidence that quality of life was significantly better or similar in (R-)GDP compared to (R-)DHAP and grade 3-4 nausea, febrile neutropenia and overall occurred significantly less in (R-)GDP than in (R-)DHAP, but the treatment groups did not differ in other individual grade 3-4 adverse events, overall survival, overall survival after transplantation, event-free survival, event-free survival after transplantation, overall response rate and rate of ASCT transplantation (HRs not reported),

4.4.3.1.4 R-ICE versus R-GDP as salvage chemotherapy

Low quality evidence from an indirect comparison of two randomised trials (CORAL and NCIC-CTG LY.12) suggested uncertainty about whether outcomes are better with R-GDP than with RICE.

4.4.3.1.5 R(if CD+)-ICE followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-DHAP followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-GDP followed by ASCT (if < 66 years and response)

Very low quality evidence from one study with 113 patients (Kusano et al, 2014) reported median second progression-free survival was longer in (R-)ICE than in two other two treatment groups combined and in (R-)ICE compared to (R-)DHAP alone, but not to (R-)GDP alone. There was significantly more grade 3-4 renal dysfunction with (R-)DHAP than in other two treatment groups, but the three treatment groups did not differ in overall or complete response, overall survival ((R-)ICE versus the other two treatment groups combined), median time from first progression to second progression or last follow up, and grade 3-4 haematological side effects (HRs not reported).

4.4.3.1.6 R-MICE versus R-DICEP

Oh et al (2015) provided very low quality evidence that median time to progression was significantly longer in R-MICE than R-DICEP (HR not reported; n = 38).

4.4.3.1.7 R-GemOx versus RICE

Very low quality evidence from one study with 65 patients (Zhang et al, 2011) suggest that neutrocytopenia and gastrointestinal tract reactions occurred significantly more in RICE than R-GemOx (HR not reported).

4.4.3.1.8 Allogeneic transplantation

Very low quality evidence about outcomes following allogeneic transplantation came from 4 retrospective case series (Avivi et al, 2014; Rigacci et al, 2012; Sirvent et al, 2010 and van Kampen et al, 2011) including 807 patients. Overall survival at five years after allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) ranged from 34% to 43% and five year progression free survival ranged from 30% to 37%. The rates of non-relapse mortality ranged from 28% to 38%, rates of acute graft-versus-host disease ranged from 32% to 51% and rates of chronic graft-versus-host disease ranged from 35% to 42%.

Referenzen:

Avivi I, Canals C, Vernant JP, Wulf G, Nagler A, Hermine O, et al. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 2014;49(5):671-678.

- Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) compared with dexamethasone, cytarabine, cisplatin (DHAP) salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: Final result of the phase III NCIC CTG study LY12. *Blood* 2012;120(21):745.
- Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3490-3496.
- Gisselbrecht C, Glass B, Fournier M, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. Salvage regimen with autologous stem cell transplantation with or without rituximab maintenance for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Coral final report. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 4):iv107.
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;v 27(no. 15_suppl):8509.
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch DC, Trněný M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2012;28(27):4184-4190.
- Kusano Y, Terui Y, Nishimura N, Ueda K, Tadahiro G, Nitta H, et al. ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) was the best salvage regimen in patients with relapsed or refractory malignant lymphoma. *Blood* 2014;124(21):5432.
- Oh DH, Ghosh S, Chua N, Kostaras X, Tilley D, Chu M, et al. Comparative effectiveness analysis of different salvage therapy intensities used for diffuse large B-cell lymphoma in Northern or Southern Alberta: an instrumental variable analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2015;56:1756-1762.
- Rigacci L, Puccini B, Doderio A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 2012;91(6):931-939.
- Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):78-85.
- van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10): 1342-1348.
- Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(13): 1662-1668.
- Zhang H, Wang H, Fu K, Hou Y, Li W, Zhou S, et al. Comparative study of R-GemOx and RICE regimens as second-line treatments for refractory or relapsed DLBCL. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2011;38(18):1107-1110.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2024) am 11.07.2024

| # | Suchfrage |
|----|--|
| 1 | [mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"] |
| 2 | (diffuse NEXT large NEXT b-cell NEXT lymphoma*):ti,ab,kw |
| 3 | large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw |
| 4 | ((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw |
| 5 | (dlbcl):ti,ab,kw |
| 6 | {OR #1-#5} |
| 7 | [mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"] |
| 8 | ((follicular OR nodular OR "small cleaved cell") AND lymphoma*):ti,ab,kw |
| 9 | {OR #7-#8} |
| 10 | (PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw |
| 11 | ((THRBCL OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw |
| 12 | [mh "Lymphoma, B-Cell"] |
| 13 | ((b-cell OR bcell OR "double-hit" OR Burkitt) AND lymphoma*):ti,ab,kw |
| 14 | (BCL OR LBCL OR HGBCL OR HGBl):ti,ab,kw |
| 15 | {OR #6, #9-#14} |
| 16 | #15 with Cochrane Library publication date from Jul 2019 to present |

Systematic Reviews in PubMed am 11.07.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | "Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[mh] |
| 2 | diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab] |
| 3 | (b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab] |
| 4 | (histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab] |
| 5 | DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab] |
| 6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 |
| 7 | lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp] |
| 8 | (follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab] |

| # | Suchfrage |
|----|--|
| 9 | #7 OR #8 |
| 10 | PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab]) |
| 11 | THRBCL[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab]) |
| 12 | #6 OR #9 OR #10 OR #11 |
| 13 | (#12) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3] OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) |
| 14 | ((#13) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) |
| 15 | (#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt]) |

Leitlinien in PubMed am 11.07.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | Lymphoma, B-Cell"[mh] OR "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[mh] |
| 2 | diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab] |

| # | Suchfrage |
|----|---|
| 3 | (b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab] |
| 4 | (histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab] |
| 5 | DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab] |
| 6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 |
| 7 | lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp] |
| 8 | (follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab] |
| 9 | #7 OR #8 |
| 10 | PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab]) |
| 11 | THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab]) |
| 12 | #6 OR #9 OR #10 OR #11 |
| 13 | (#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>) |
| 14 | ((#13) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp])) |
| 15 | (#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt]) |

Iterative Handsuche nach grauer Literatur für DLBCL, abgeschlossen am 17.07.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

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

1. **(DKG) LODK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBC_L_Langversion_1.0.pdf.
2. **(DKG) LODK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
3. **Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, Caro-Valenzuela J, Abd El Aziz M, Monsef I, et al.** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(9):Cd013365. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013365.pub2/epdf/full>.
4. **Gagelmann N, Bishop M, Ayuk F, Bethge W, Glass B, Sureda A, et al.** Axicabtagene Ciloleucl versus Tisagenlecleucl for Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant Cell Ther 2024;30(6):584 e581-584 e513.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 11.07.2024]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
6. **Oluwole OO, Neelapu SS, Ray MD, Limbrick-Oldfield EH, Wade SW, Kanters S, et al.** Network meta-analysis of CAR T-Cell therapy for the treatment of 3L+ R/R LBCL after using published comparative studies. Expert Rev Anticancer Ther 2024;24(6):457-465.

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo