

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Loncastuximab tesirin (Zynlonta[®])

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 3A

*Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach
zwei oder mehr Linien systemischer Therapie*

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

Stand: 12.05.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	94
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	103
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	103
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	114
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	114
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	120
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	121
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	121
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	122
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	126

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Lugano-Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation zur Stadieneinteilung von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen.....	22
Tabelle 3-2: IPI-Risikogruppe und 3-Jahres-Überlebensraten.....	24
Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische Inzidenz (Fallzahlen) des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms (C83) in den Jahren 2015 bis 2019 gemäß ZfKD	32
Tabelle 3-4: Inzidenz Fallzahlen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms (C83) im Jahr 2019 in Deutschland nach Geschlecht, Diagnose und Altersgruppen 0-85+ gemäß ZfKD	33
Tabelle 3-5: Inzidenzdaten für das DLBCL (C83.3), diffuses B-Zell-Lymphom und diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83).....	35
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) aller Non-Hodgkin-Lymphome (C82-88) in den Jahren 2017 bis 2019 nach Altersgruppen 0-75+ und Geschlecht gemäß ZfKD	36
Tabelle 3-7: Prävalenzdaten für das DLBCL (C83.3), bzw. diffuse Non-Hodgkin-Lymphom (C83) oder NHL (C82-88).....	37
Tabelle 3-8: Sterbefälle des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms (C83) in den Jahren 2018 bis 2020 nach Geschlecht gemäß ZfKD.....	38
Tabelle 3-9: Sterbefälle für das DLBCL (83.3) bzw. das diffuse Non-Hodgkin-Lymphom (C83).....	38
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-13: Verteilung der Anzahl an Zyklen je Patient in der Studie LOTIS-2 bezogen auf ein Behandlungsjahr.....	55
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-17: Diagnosen und OPS für die alloSZT resultierend in DRG A04D sowie Berechnung des DRG-Entgelts	68
Tabelle 3-18: Diagnosen und OPS für die alloSZT resultierend in DRG A04E sowie Berechnung des DRG-Entgelts	69
Tabelle 3-19: Diagnosen und OPS für die autoSZT resultierend in DRG A42A sowie Berechnung des DRG-Entgelts	70

Tabelle 3-20: Diagnosen und OPS für die autoSZT resultierend in DRG A42C sowie Berechnung des DRG-Entgelts	71
Tabelle 3-21: Diagnosen und OPS für die autoSZT resultierend in DRG A15C sowie Berechnung des DRG-Entgelts	72
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-23: Übersicht zu den Kosten für eine Stammzellentnahme bei Fremdspender (Z42Z) ausgewählter Kliniken	81
Tabelle 3-24: Übersicht zu den Kosten für den Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (ZE2023-35) ausgewählter Kliniken	82
Tabelle 3-25: Diagnosen und OPS für die Konditionierung des Stammzellempfängers resultierend in DRG R61G sowie Berechnung des DRG-Entgelts	83
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	84
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	87
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	92
Tabelle 3-29: Modifikationen der Zynlonta-Dosis bei hämatologischen oder nicht-hämatologischen Nebenwirkungen	104
Tabelle 3-30: Bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL unter Zynlonta gemeldete Nebenwirkungen	109
Tabelle 3-31: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	114
Tabelle 3-32: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan.....	115
Tabelle 3-33: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung	117
Tabelle 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	122

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Therapiestruktur bei Patienten mit DLBCL.....	15
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Aktivierete B-Zelle (Activated B-cell)
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate)
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWG	Anwendungsgebiet
B	Bendamustin
BCL2	B-Zell Lymphom 2
BCL6	B-Zell Lymphom 6
BSC	Best Supportive Care
CAR-T	Chimäre Antigenrezeptor T-Zell
CD 19	Cluster of Differentiation 19
CD 20	Cluster of Differentiation 20
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
CIT	Chemoimmuntherapie
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
COO	Ursprungszellen (Cell Of Origin)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-cell Lymphoma)
DRG	Diagnosis Related Groups
DS	Dosierungsschemata
Dsfl	Durchstechflasche

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Europäische Kommission (European Commission)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD-Liste	European Union Reference Dates-Liste
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B
G	Gemcitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE-Bund	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GCB	Keimzentrums-B-Zelle (Germinal-Center B-cell)
GGT	γ -Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease)
HAP	Herstellerabgabepreis
HBs	Hepatitis B-Surface
HBV	Hepatitis B-Virus
HCT-CI	Hämatopoetischer Zelltransplantations-spezifischer Komorbiditätsindex (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index)
HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-cell Lymphoma)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humane Leukozytenantigene
HMRN	Haematological Malignancies Research Network
ICD	International Classification of Diseases
Ig	Immunglobulin
IPI	Internationalen Prognostischen Index
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase

Abkürzung	Bedeutung
Len	Lenalidomid
NCI	National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert (Not Otherwise Specified)
ODD	Orphan Drug Designation
OGN	Obergrenze des Normbereichs
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
Ox	Oxaliplatin
P	Polatuzumab
PBD	Pyrolobenzodiazepin
PET	Positronen-Emissionstomographie
PK	Pharmakokinetisch
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PSURs	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
R	Rituximab
r/r	Refraktär/rezidivierend
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Therapiestandard (Standard Of Care)
SZT	Stammzelltransplantation
Tafa	Tafasitamab
TEAE	Behandlungsbedingte Nebenwirkungen (Treatment-Emergent Adverse Events)
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

Abkürzung	Bedeutung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
γ -GT	γ -Glutamyl-Transferase

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für das zugelassene Anwendungsgebiet (AWG) von Loncastuximab tesirin „Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären (r/r) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien“ (1) leitet die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes mit den Komparatoren einer chimären Antigenrezeptor-T-Zell (CAR-T)-Therapie (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel), allogenen oder autologen Stammzelltransplantation (alloSZT/autoSZT), Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) und Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len)

als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ab.

Neben Patienten mit einem r/r DLBCL umfasst der explizite Wortlaut des AWG von Loncastuximab tesirin auch Patienten mit einem r/r HGBL. Zur Einteilung lymphatischer Neoplasien, zu welcher die Tumorentitäten DLBCL und HGBL gehören, wurde von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) ein Klassifikationssystem eingeführt. Gemäß der fünften Auflage dieser WHO-Klassifikation bildet HGBL eine Gruppe mit exklusiven Genexpressionsmerkmalen (MYC, B-Zell Lymphom 2 [BCL2] und/oder B-Zell Lymphom 6 [BCL6]) unter gleichzeitiger Anerkennung einer variablen Morphologie, aber homogener biologischer Merkmale. In Abwesenheit von prospektiven klinischen Daten, werden Patienten mit dem Subtyp HGBL jedoch analog zum DLBCL behandelt (2), sodass sich im Hinblick auf die zVT keine Unterschiede zwischen dem DLBCL und dem Subtyp HGBL ergeben.

Die Konkretisierung der zVT im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT wird in Abschnitt 3.1.2 im Detail dargelegt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 10. August 2022 statt (Beratungsanforderung 2022-B-127) (3). Hinsichtlich der Festlegung der zVT kam der G-BA dabei zu folgendem Ergebnis:

„Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.“

Der G-BA begründet seine Schlussfolgerungen damit, dass sich auf Basis der vorliegenden Evidenz zum Zeitpunkt der Beratung keine eindeutige Therapiestrategie ableiten lässt und die

Auswahl der Therapie durch eine Reihe von patientenindividuellen Faktoren beeinflusst wird. Insgesamt besteht eine Diskrepanz zwischen dem Zulassungsstatus und den in den Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung eingesetzten Wirkstoffen sowie Wirkstoffkombinationen. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch führt der G-BA als Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie u. a. CAR-T-Therapien, Pola-BR, Tafa-Len, autoSZT, alloSZT, Chemo(immun)therapien, Monotherapien (z. B. Brentuximab Vedotin, Rituximab), eine Bestrahlung oder Best-Supportive Care (BSC) auf (3).

Loncastuximab tesirin ist hinsichtlich der Therapielinie sowie dem Wortlaut des AWG vergleichbar zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel, zu welchem am 06.04.2023 der Beschluss (Vorgangsnummer: 2022-09-01-D-867) veröffentlicht wurde. Mit Beschlussfassung zum Nutzenbewertungsverfahren, welcher die jüngsten juristischen Entwicklungen berücksichtigt, hat der G-BA die zVT für Lisocabtagen maraleucel wie folgt definiert (4):

„Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
- MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid),
- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen),
- Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt),
- Monotherapie Pixantron
- Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B),
- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL und FL3B),
- Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Personen mit DLBCL und PMBCL),
- Bestrahlung,
- Stammzelltransplantation (autolog oder allogene),
- oder Best-Supportive-Care;

unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.“

Aufgrund dessen, dass die AWG von Loncastuximab tesirin und Lisocabtagen maraleucel vergleichbar sind, geht Sobi von einer identischen, durch den G-BA bestimmten zVT für beide Wirkstoffe aus. Sobi stimmt grundlegend einer patientenindividuellen Therapie im Anwendungsgebiet zu, sieht jedoch die aufgeführten Chemotherapien sowie Pixantron, eine Bestrahlung und Best-Supportive-Care nicht als Teil der zVT. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Konkretisierungen zur zVT anhand des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse begründet.

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

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse des vorliegenden AWG wird nachfolgend zusammenfassend anhand der deutschen Leitlinie der DGHO (Onkopedia-Leitlinie; Stand: Juni 2022) und AWMF (S3-Leitlinie; Stand: Oktober 2022) abgebildet (2, 5). Beide Leitlinien bilden den gegenwärtigen Versorgungskontext in Deutschland aufgrund ihrer Aktualität am besten ab, sodass auf den ergänzenden Einbezug von europäischen oder internationalen Leitlinien verzichtet wird.

Behandlung von Patienten mit primär refraktärer oder rezidivierender Erkrankung

In der Zweitlinientherapie stellen Transplantationsfähigkeit (die aktuelle Onkopedia-Leitlinie spricht hier von „hochdosis-fähigen Patienten“) und Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs (< 1 Jahr nach Primärtherapie vs. > 1 Jahr nach Primärtherapie) die diskriminierenden Merkmale für die Therapieentscheidung dar (2, 5).

Transplantationsfähige (hochdosis-fähige) Patienten

Das Therapieziel für diese Patienten ist kurativ. Für eine Transplantation geeignete Patienten mit einem frühen Rezidiv sollen eine CAR-T-Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel oder Tisagenlecleucel erhalten. Bei einem späten Rezidiv soll eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit Rituximab erfolgen. Bei mindestens partiellem Ansprechen auf die Induktionstherapie wird anschließend eine Hochdosischemotherapie mit autoSZT empfohlen (2, 5). Da jedoch mehr als 60 % der Patienten für keine der vorher genannten Behandlungsoptionen infrage kommen, bestehen für diese Patienten ausschließlich palliative Behandlungsziele (6-8).

Nicht-transplantationsfähige (nicht-hochdosis-fähige) Patienten

Therapieziel für diese Patienten ist das Erreichen einer (langanhaltenden) Remission. Dabei wird für diese Patientengruppe hinsichtlich der Therapie nicht mehr nach dem Zeitpunkt des

Auftretens eines Rezidivs unterschieden. Diesen Patienten soll eine weniger intensive Chemoimmuntherapie (CIT) wie R-GemOx, Pola-BR oder Tafa-Len angeboten werden (2, 5). Tritt das Rezidiv allerdings bereits <12 Monate nach Primärdiagnose auf, sind keine zufriedenstellenden Behandlungsergebnisse mehr zu erwarten, da die Aggressivität des Tumors deutlich höher ist und der Zeitpunkt des Rezidivs einen ungünstigen prognostischen Faktor in Bezug auf das Überleben und die Krankheitsprogression darstellt (9, 10). Bei fehlender Eignung für eine systemische Therapie soll eine lokale Strahlentherapie angeboten werden (2).

Patienten mit zwei oder mehr Rezidiven

Für Patienten mit einem r/r DLBCL, die eine Behandlung in dritter oder nachfolgender Therapielinie benötigen, liegt bisher kein Therapiestandard (Standard of Care, SoC) vor. Insgesamt wird die entsprechende Datenlage für dritte oder weitere Therapielinien als unzureichend angesehen. Umso mehr ist die Therapieentscheidung auf den individuellen Patienten auszurichten (2, 5, 11).

Therapie mit primär kurativer Intention

Falls nicht bereits in der zweiten Therapielinie erfolgt, soll den Patienten eine CAR-T-Therapie angeboten werden. Wurde bereits in der zweiten Therapielinie eine entsprechende Therapie durchgeführt oder sind die Patienten hierfür nicht geeignet, empfehlen die Autoren der aktuellen S3-Leitlinie, den Patienten eine alloSZT anzubieten (2). Bei hochdosis-fähigen Patienten soll bei Erreichen einer metabolischen Remission durch eine konventionelle CIT mit Rituximab auch jenseits der Zweitlinientherapie eine Hochdosischemotherapie mit autoSZT angeboten werden (2).

Therapie mit primär palliativer Intention/Bridging zu einer Therapie mit kurativer Intention

Auch in dieser Situation empfehlen die Autoren der deutschen Leitlinien eine Therapie, die sich an der spezifischen krankheits- und patientenindividuellen Situation orientiert. Den Patienten soll eine der folgenden Therapien angeboten werden: Pola-BR, Tafa-Len, eine konventionelle CIT (z. B. R-GemOx), zielgerichtete Substanzen (z. B. Ibrutinib, Lenalidomid oder Selinexor) oder einer Bestrahlung zur Linderung von symptomatischen Beschwerden (2, 5).

HGBL

Aufgrund der Heterogenität und Seltenheit des Subtyps HGBL fehlen gemäß S3-Leitlinie aktuell hinreichende prospektive klinische Studiendaten, die spezifische und allgemeine Empfehlungen zum HGBL rechtfertigen würden. Von daher werden die Patienten mit dem Subtyp HGBL derzeit außerhalb von klinischen Studien analog dem DLBCL behandelt (2). Für die Herleitung der zVT ergeben sich damit keine abweichenden Empfehlungen und Unterschiede im Vergleich zum DLBCL (12).

Die Empfehlungen zu den derzeit bestehenden Therapieoptionen beim r/r DLBCL finden sich zur besseren Übersicht in der nachfolgenden Abbildung 1 exemplarisch für die S3-Leitlinie.

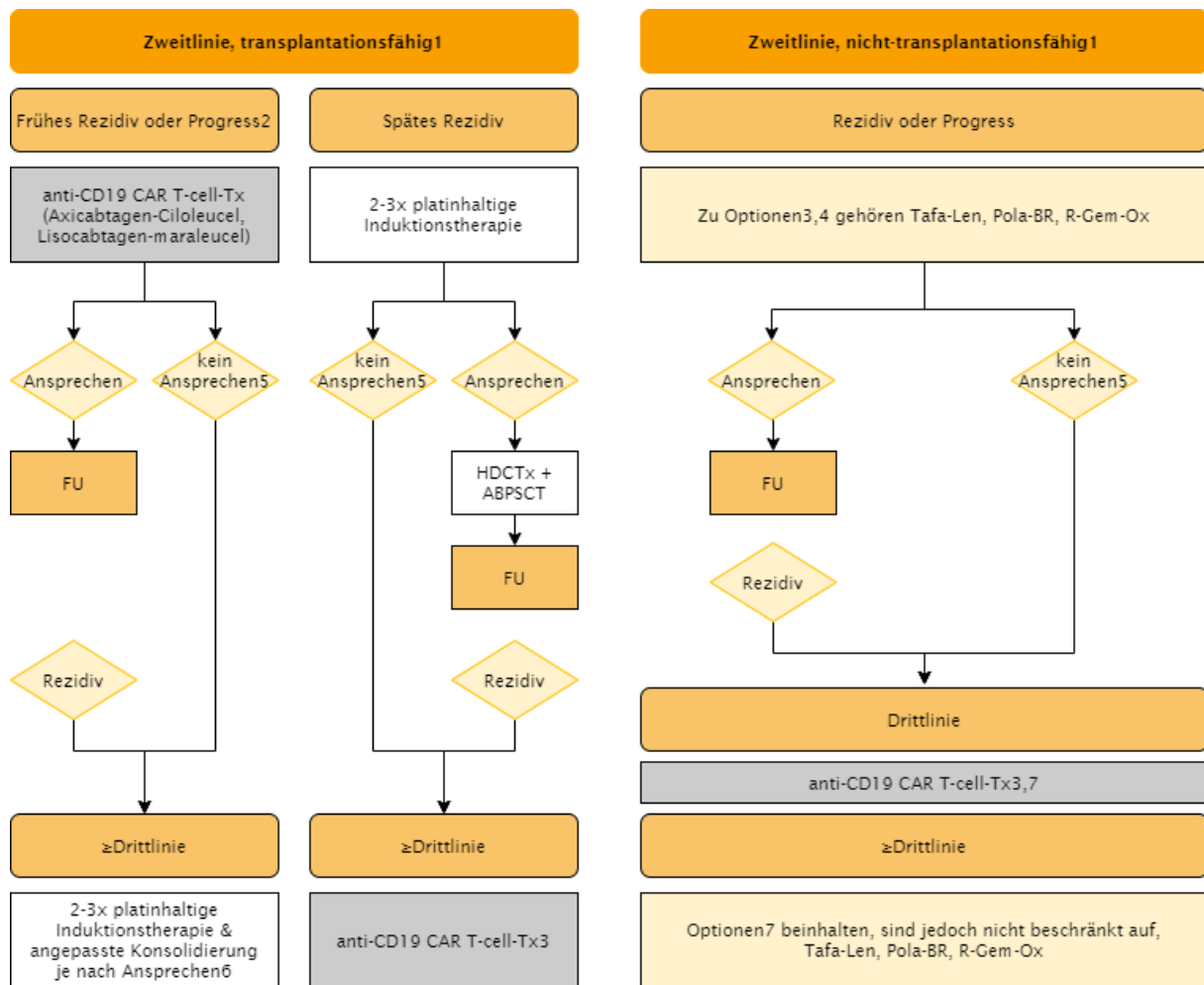


Abbildung 1: Therapiestruktur bei Patienten mit DLBCL

B: Bendamustin; CAR-T: Chimäre Antigen-Rezeptor-exprimierende T-Zellen; G: Gemcitabin; Len: Lenalidomid; Ox: Oxaliplatin; P: Polatuzumab; R: Rituximab; Tafa: Tafasitamab

Quelle: (2)

1: Es gibt keine validierte Methode, um die Eignung für HDCT festzustellen. Die mit HDCT assoziierte Mortalität kann mit dem Hämatopoetischer Zelltransplantations-spezifischer Komorbiditätsindex (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index, HCT-CI) 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: Patienten mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Bestrahlung.

5: Ansprechen ist definiert als komplette oder partielle metabolische Remission, entsprechend der 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.

Zusammenfassende Aussagen zur zVT

Zusammenfassend stellt aus Sicht von Sobi unter Berücksichtigung des aktuellen Standes der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse, eine patientenindividuelle Therapie im AWG eine adäquate zVT dar. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie sollten die Patienten in Abhängigkeit der Tumorbiologie, des vorherigen Krankheitsverlaufs und Vortherapie sowie dem Gesundheitszustand und Komorbiditäten behandelt werden.

Gemäß der S3- und Onkopedia-Leitlinie sind für transplantationsfähige (hochdosis-fähige) Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Behandlung CAR-T-Therapien (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel), alloSZT oder autoSZT die Therapien der Wahl, während für nicht transplantationsfähige (nicht-hochdosis-fähige) Patienten die Therapien Pola-BR und Tafa-Len empfohlen werden.

Bei Patienten, die nicht für eine Transplantation oder eine hochdosis-fähige Therapie infrage kommen, haben sich die Kombinationen Pola-BR und Tafa-Len seit Zulassung im Jahr 2020 (Pola-BR) (13) bzw. Jahr 2021 (Tafa-Len) (14) erwartungsgemäß im klinischen Alltag etabliert.

Die DGHO wies in ihrer damaligen Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Tafa-Len darauf hin, dass die gezeigten Effektschätzer im Bereich der CAR-T-Therapien liegen. Daher hatte die DGHO erwartet, dass die zugelassenen Behandlungen Pola-BR und Tafa-Len die bestehenden CIT in der Zweit- sowie den Folgelinien ersetzen werden (15). Neben einer besseren Wirksamkeit weisen die neueren Therapiekonzepte zudem eine bessere Verträglichkeit als die älteren Chemotherapien oder auch eine CIT auf. Dies spiegelt sich nun auch konsistent in den aktuellen Empfehlungen beider deutschen Leitlinien wider, in welchen Pola-BR und Tafa-Len mit Empfehlungsgrad A (Zweitlinientherapie) bzw. mit starkem Expertenkonsens (Therapie des ≥ 2 Rezidivs) empfohlen werden (2, 5). Die überlegene Wirksamkeit gegenüber den Chemotherapien und CIT wird auch in der Aussage der DGHO in der Stellungnahme anlässlich des G-BA Beratungsgesprächs zu Pola-BR und Tafa-Len deutlich: *„Inzwischen ist allerdings deutlich geworden, dass auch einzelne Patient*innen nach Therapie in nicht kurativer Intention über lange Jahre progressionsfrei überleben, z. B. nach Polatuzumab Vedotin oder nach Tafasitamab / Lenalidomid.“* (3).

Ältere Chemotherapien ohne Rituximab sind im Vergleich zu den verfügbaren neuen Therapiekonzepten als nicht gleichermaßen zweckmäßig im Behandlungsalgorithmus zu beurteilen. Ein potenzieller Einsatz dieser Therapien steht folglich nicht in Konkurrenz in den jeweiligen Therapielinien, in welchen vor allem die neuartigen und innovativen Therapieoptionen indiziert sind. Folglich sind die Chemotherapiekonzepte ohne Rituximab im Rahmen der patientenindividuellen Therapie nicht als adäquate zVT im AWG anzusehen.

Eine Bestrahlung ist im AWG primär im Rahmen der Erstlinientherapie indiziert bzw. bei lokalisierter Erkrankung bei Auftreten eines Rezidivs. Der Empfehlungsgrad im rezidivierten und refraktären Krankheitsstadium ist verglichen zu den medikamentösen Behandlungsempfehlungen als schwach einzustufen (2). Auch eine Behandlung mit Best-

Supportive-Care kommt für die potenziell mit Loncastuximab tesirin behandelbaren Patienten als geeignete zVT nicht infrage.

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie sind demnach unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes insbesondere die CAR-T-Therapien Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel, eine alloSZT, autoSZT, Pola-BR und Tafa-Len zu berücksichtigen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zum zugelassenen AWG von Loncastuximab tesirin wurden der Fachinformation entnommen (1).

Grundlage für die Benennung und Begründung der Wahl der zVT bildeten die Ergebnisse aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 10. August 2022, der Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel sowie die aktuelle deutsche Onkopedia- und S3-Leitlinie (2-5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. [online]. Stand: 03.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 31.03.2023]. 2023.
2. Borchmann, P., Skoetz, N. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten - Version 1.0 - AWMF-Registernummer: 018/038OL [online]. Stand: 10.2022. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf [Zugriff: 16.11.2022]. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2022-B-127. Loncastuximab-Tesirin zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL). Stand: 12.09.2022. 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien). [online]. Stand: 06.04.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5950/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867.pdf [Zugriff: 18.04.2023]. 2023.
5. Lenz, G., Chapuy, B., Glaß, B., Keil, F., Klapper, W. et al. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 01.08.2022]. 2022.
6. Morrison, V. A., Shou, Y., Bell, J. A., Hamilton, L., Ogbonnaya, A. et al. Evaluation of treatment patterns and survival among patients with diffuse large B-cell lymphoma in the USA. *Future Oncol* 2019; 15(9): 1021-1034.
7. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800-1808.
8. Sarkozy, C., Sehn, L. H. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31(3): 209-216.
9. Raut, L. S., Chakrabarti, P. P. Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian J Cancer* 2014; 3(1): 66-70.

10. Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C. 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.
11. Zelenetz, A. D., Gordon, L. I., Abramson, J. S. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas. Version 2.2023 – February 8, 2023 [online]. Stand: 08.02.2023. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480> [Zugriff: 09.03.2023]. 2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: 2022-B-127 Loncastuximab-Tesirin. Stand: 07.2022. 2022.
13. Roche Registration GmbH. Polivy®: Fachinformation [online]. Stand: 05.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.03.2023]. 2022.
14. Incyte Biosciences Distribution B. V. MINJUVI® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.03.2023]. 2022.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V. Tafasitamab (in Kombination mit Lenalidomid) [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/tafasitamab/tafasitamab-stellungnahme-20220105.pdf> [Zugriff: 04.05.2022]. 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Loncastuximab tesirin ist als „Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien“ indiziert (1). Zur Einteilung lymphatischer Neoplasien, zu welcher die Tumorentitäten DLBCL und HGBL gehören, wurde von der WHO ein Klassifikationssystem eingeführt. Gemäß der fünften Auflage dieser WHO-Klassifikation bildet HGBL eine Gruppe mit exklusiven Genexpressionsmerkmalen (MYC, BCL 2 und/oder BCL 6) unter gleichzeitiger Anerkennung einer variablen Morphologie, aber homogener biologischer Merkmale. Für die Behandlung von Patienten mit HGBL liegen nur wenig Daten vor und das Krankheitsbild wird als grundsätzlich sehr ähnlich bzw. schwer abgrenzbar zu DLBCL gesehen (2, 3). Bei nachfolgender Verwendung des Begriffes DLBCL ist dessen Subtyp HGBL daher mit inbegriffen und wird nicht jeweils gesondert ausgewiesen.

Definition

Das DLBCL wird den Non-Hodgkin Lymphomen zugeordnet. Es handelt sich um eine aggressive neoplastische Erkrankung lymphatischer B-Zellen. Mit einem Anteil von etwa 30 % bis 40 % ist das DLBCL die häufigste Form des B-Zell-Lymphoms (4, 5) und mit 80 % das meist diagnostizierte aggressive Lymphom (6). Das DLBCL kann Patienten aller Altersgruppen betreffen, wobei das mediane Patientenalter bei 65 Jahren liegt (3).

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und molekulare Pathogenese des DLBCL sind komplex und noch nicht vollständig geklärt. Prädispositionen in Form von Erkrankungen oder Risikofaktoren, wie z. B. Immundefekt-Syndrome, sind nur für eine geringe Zahl der Fälle bekannt (3). Grundsätzlich basiert die Entwicklung eines DLBCL auf einer Expansion maligner Klone reifer B-Zellen. Üblicherweise manifestiert sich das DLBCL *de novo*, kann aber auch aus einer Transformation eines indolenten Lymphoms entstehen (3, 6). Mit einem Anteil von 60 % tritt das DLBCL am häufigsten nodal auf. Extranodal manifestiert sich ein DLBCL meist im Gastrointestinaltrakt, kann aber auch auf der Haut, im zentralen Nervensystem (ZNS), Knochenmark, in Speicheldrüse, Lunge, Niere und Leber auftreten (6).

Klassifikation

Aufgrund der erheblichen Heterogenität der Erkrankung werden, gemäß der aktuellen fünften Klassifikation der WHO, auf Basis von Morphologie, klinischer Ausprägung, Immunphänotypen und molekularen Merkmalen verschiedene Subtypen von Lymphomen und Neoplasien unterschieden (3, 7). Insgesamt werden anhand dieser Klassifikation aktuell mehr als 30 Lymphom-Entitäten mit 40 vorläufig oder eindeutig definierten reifzelligem B-Zell-Neoplasien erfasst. Zu den wesentlichen Entitäten bzw. Kategorien aggressiver B-Zell-Lymphome gehören u. a. das DLBCL nicht anderweitig spezifiziert (Not Otherwise Specified, NOS) sowie andere großzellige B-Zell-Lymphome. Die Subtypen innerhalb der Gruppe DLBCL, NOS können weiterhin anhand von morphologischen (zentroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch und andere) sowie molekularen und genetischen Merkmalen unterschieden werden (3, 7).

Anhand der Genexpression, die in über 300 Genen durch Amplifikation bzw. Mutationen verschieden sein kann, werden als Subtypen die Keimzentrums-B-Zelle (germinal-center B-cell, GCB) und aktivierte B-Zelle (activated B-cell, ABC) unterschieden (5). Diese Subtypen charakterisieren Lymphome, die unterschiedlichen Differenzierungsstadien der B-Zellen entsprechen (8). Ausgangspunkt des prognostisch günstigeren GCB-Subtyps sind die Keimzentrums-B-Lymphozyten, während der ABC-Subtyp aus Plasmazellvorstufen entsteht. Beide Subtypen unterscheiden sich zudem dahingehend, dass der GCB-Subtyp von somatischen Mutationen in Immunoglobulin (Ig)-Genen geprägt ist, während der ABC-Subtyp Gene des Plasmazell-Differenzierungsprogramms exprimiert (8). In 10–15 % der DLBCL-Fälle ist jedoch keine eindeutige Zuordnung möglich (5). Lymphome, die weder dem GCB- noch dem ABC-Subtyp zugeordnet werden können, werden als DLBCL, NOS „nicht klassifiziert“ bezeichnet (9).

Weiterhin werden Subtypen anhand von immunhistochemischen Merkmalen oder genetischen Anomalien differenziert. Die Unterscheidung der genetischen Anomalien erfolgt anhand der Translokation der Gene MYC, BCL2 und/oder BCL6. Bei gleichzeitiger Translokation von MYC und BCL2 („Double-Hit-Lymphome“) und/oder BCL6 („Triple-Hit-Lymphome“) in aggressiven reifzelligem B-Zell-Lymphomen liegen hochmaligne Lymphome vor, die mit dem Namen HGBL von DLBCL abgegrenzt werden (5, 9).

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des DLBCL erfolgt anhand der Ann-Arbor-Klassifikation (10). Sie basiert auf der Anamnese des Patienten (B-Symptome), einer körperlichen Untersuchung (Lymphknoten, Leber, Milz, Tonsillen, Ergüsse, sicht- oder tastbare Raumforderungen), einer Knochenmarkbiopsie und einer Computertomographie (CT) mittels Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen. Wird eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET) durchgeführt, kann die Lugano-Modifizierung der Ann-Arbor-Klassifikation verwendet werden (11). Eine Übersicht dazu findet sich in Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: Lugano-Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation zur Stadieneinteilung von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen

Stadium	Nodaler Befall	Extranodaler Befall
Limitiert		
I	Ein einzelner Lymphknoten oder eine Gruppe benachbarter Lymphknoten	Eine einzige extranodale Läsion ohne nodalen Befall
II	Zwei oder mehr befallene Lymphknoten-gruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells	Stadium I oder II nach Ausdehnung des Knotens mit begrenztem angrenzenden extranodalen Befall
II „Bulky disease“	Längster Durchmesser > 6–10 cm	Nicht anwendbar
Fortgeschritten		
III	Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells; Lymphknoten oberhalb des Zwerchfells mit Beteiligung der Milz	Nicht anwendbar
IV	Zusätzliche, nicht unmittelbar an einen nodalen Befall angrenzende extra-lymphatische Beteiligung	Nicht anwendbar
*In Deutschland übliche Definition von ‚bulky disease‘: $\geq 7,5$ cm Längsdurchmesser. Quelle: (10, 11)		

Symptomatik und Diagnose

Generell prägen Lymphadenopathie und unspezifische Symptome wie Pruritus und Fatigue die Symptomatik der Patienten bei Erstdiagnose: Weiterhin treten häufig systemische Symptome wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme auf, die unter der Bezeichnung B-Symptome zusammengefasst werden (5). Abhängig vom Erkrankungsstatus können die Symptome von Patienten bei Erstdiagnose im Vergleich zu Patienten mit r/r DLBCL nach Lokalisation und Nodalstatus (nodal vs. extra-nodal) variieren (12).

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik soll im Rahmen der Diagnostik des DLBCL eine diagnosesichernde Biopsie einschließlich histologischer, immunhistochemischer, zytogenetischer und molekulargenetischer Untersuchungen erfolgen (5, 10, 11). Differentialdiagnostisch ist die Morphologie von besonderer Bedeutung. Um das Malignom entsprechend der WHO-Klassifikation einzuordnen, werden bei Vorliegen eines DLBCL die weiteren Analysen durchgeführt (3, 5):

- Testung auf C20-Expression, um die B-Zell-Natur der Blasten nachzuweisen;
- Testung auf MYC-Translokationen, um entsprechend der WHO-Klassifikation eine Abgrenzung von HGBL vornehmen zu können;
- parallele Testung auf Expression von MYC und BCL2; diese Testung hat keine therapeutische, sondern prognostische Relevanz. Die Expression beider Gene bedeutet eine ungünstigere Prognose;

- Bestimmung des mutmaßlichen Ursprungszellen (Cell Of Origin, COO)-Subtyps; auch diese Untersuchung hat keine klinische Relevanz, sondern dient der Klassifikation.

Im Fall eines Rezidivs sollte eine erneute Biopsie vorgenommen werden.

Zusätzlich zur Biopsie sind Laboruntersuchungen inklusive Differentialblutbild und klinisch-chemischer Untersuchungen zur Abschätzung der Leber- und Nierenfunktion empfohlen. Die Leberfunktion wird über die Werte von Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), alkalischer Phosphatase sowie γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT) abgeschätzt und die Nierenfunktion über den Kreatininwert. Die Serumspiegel an Lactatdehydrogenase (LDH) und Harnsäure geben jeweils Aufschluss über die Zellproliferation und den Zellerfall. Weiterhin sollte ein Elektrokardiogramm erstellt sowie eine Echokardiographie durchgeführt werden. Zudem sollte vor Therapiebeginn bei allen Patienten der Hepatitis- und Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Status mittels serologischer Diagnostik geprüft werden (5).

Prognostische Faktoren

Auch wenn sich das DLBCL bei Patienten jeder Altersgruppe entwickeln kann, sind dennoch insbesondere ältere Patienten mit einem Alter bei Diagnose von im Median 65 Jahren betroffen. Zudem wird die Diagnose bei Männern etwas häufiger gestellt als bei Frauen (3).

Die individuelle Prognose kann mittels des Internationalen Prognostischen Index (IPI)¹ erfolgen (5). Dieser berücksichtigt folgende Faktoren und Ausprägungen:

- Alter (≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre),
- Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0–1 vs. ≥ 2),
- Ann-Arbor-Stadium (I, II vs. III, IV),
- Befall extranodaler Organe (0–1 vs. ≥ 2 extranodale Organe),
- LDH-Spiegel (\leq obere Normgrenze vs. $>$ obere Normgrenze).

Prognostisch ungünstig sind fortgeschrittenes Alter, höherer ECOG-Status, höheres Ann-Arbor-Stadium, eine höhere Anzahl befallener extranodaler Organe sowie ein höherer

¹ Zum IPI liegen unterschiedliche Varianten vor. So werden für den sogenannten altersadjustierten IPI (aaIPI), ursprünglich nur für Patienten mit einem Alter von unter 60 Jahren entwickelt, nur die Faktoren Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium sowie LDH betrachtet und die vier Risikogruppen an die von 0-4 Punkte reichende Faktorausprägung angepasst (5). Speziell für Patienten im Alter von 60 Jahren und älter liegt der „Elderly IPI (E-IPI)“ vor, welcher auch die Hämoglobin-Konzentration sowie ein geriatrisches Assessment der Patienten („fit“, „unfit“, „frail“) berücksichtigt (3). Spezifisch für die limitierten Krankheitsstadien (I und II) wurde der „stage-adjusted IPI“ entwickelt. Schließlich wurde mit dem NCCN-IPI eine Variante vorgelegt, welcher u. a. die dichotome Klassifikation bei Alter und LDH-Konzentration durch kategorielle Einteilungen ersetzt (5, 13).

LDH-Spiegel. Für jeden dieser Faktoren kann ein Punkt vergeben werden, woraus vier Risikogruppen abgeleitet werden (siehe Tabelle 3-2) (5).

Tabelle 3-2: IPI-Risikogruppe und 3-Jahres-Überlebensraten

IPI-Punktzahl	Risiko	Anteil Patienten	Gesamtüberleben (95 %-KI)	Progressionsfreies Überleben (95 %-KI)	Ereignisfreies Überleben (95 %-KI)
0-1	Niedrig	52 %	91,4 % (88,9–93,9)	87,0 % (83,9–90,1)	81,3 % (77,8–84,8)
2	Niedrig-intermediär	21 %	80,9 % (75,4–86,4)	74,7 % (68,6–80,8)	68,5 % (62,0–75,0)
3	Hoch-intermediär	17 %	65,1 % (57,7–72,6)	58,6 % (50,8–66,4)	53,2 % (45,4–61,0)
4-5	Hoch	10 %	59,0 % (49,2–68,8)	55,8 % (45,8–65,8)	49,5 % (39,5–59,5)
Alle Gruppen		100 %	81,5 % (79,0–84,0)	76,4 % (73,7–79,1)	70,5 % (67,6–73,4)

Überlebensraten (Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Ereignisfreies Überleben) basieren auf Patienten ohne Vorbehandlung, die während der Studie entweder mit R-CHOP oder Dosis-eskaliertem CHOP behandelt wurden (14).

IPI: Internationaler Prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall.

Quelle: (3, 14)

Weiterhin sind das Vorliegen einer Knochenmarksinfiltration, einer sehr großen Lymphomanifestation („Bulke“; Durchmesser $\geq 7,5$ cm) oder Komorbiditäten mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Dies gilt ebenfalls bei gleichzeitiger Translokation von MYC und BCL2-Expression und/oder BCL6 (HGBL) (5).

Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung

Bei einem frühzeitigen Beginn sind unter adäquater Therapie beim DLBCL Heilungsraten von 60–70 % möglich (5). Jedoch sind 30–40 % der Patienten mit DLBCL therapierefraktär, d. h. sie sprechen nicht auf eine Erstlinientherapie an oder erleiden nach vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR) auf die Erstlinienbehandlung ein Rezidiv. Bei fehlendem Ansprechen auf eine Erstlinientherapie steigt das Mortalitätsrisiko erheblich (3, 15-17).

Die häufig asymptomatisch verlaufenden Rezidive werden typischerweise im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen diagnostiziert (18). Für die Patienten bedeutet eine refraktäre bzw. rezidierte Erkrankung eine erhebliche Verschlechterung ihrer Prognose (5). Die mediane Lebenserwartung beträgt etwa 7 Monate bei einer 2-Jahres-Überlebensrate von 24 % (19). Bei Patienten in zweiter oder späterer Therapielinie oder mit frühem Rezidiv nach autoSZT beträgt die mediane Überlebensdauer rund 6 Monate. Nach 2 Jahren leben noch weniger als 20 % der

Patienten (19). Gegenwärtig gibt es keinen allgemeinen Behandlungsstandard für diese Patienten.

In der klinischen Praxis bzw. der Versorgung sind daher die unterschiedlichen krankheitsabhängigen Faktoren sowie der Gesundheitszustand der Patienten in die Therapiefindung einzubeziehen. Bei einer Behandlung mit palliativer Intention stehen insbesondere die Kontrolle und Verminderung bzw. Hinauszögerung der krankheitsbedingten Symptomatik im Vordergrund, weshalb bevorzugt Therapien mit geringerer Belastung, d. h. einem tolerablen Nebenwirkungsprofil, auszuwählen sind (3).

Die kurativ intendierten Therapien einer CAR-T oder auch SZT benötigen in der klinischen Praxis mehrere Wochen bis zur Durchführung und Anwendbarkeit, weshalb die Wahl der Remissionsinduktionstherapie zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Durchführung, dem sogenannten „Bridging“, entscheidend ist. Um einen weiteren Krankheitsprogress der Erkrankung in der Wartezeit zu vermeiden und die Chancen der kurativ intendierten Therapie zu erhöhen, wird die Wirksamkeit der Therapie im Vergleich zum Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur palliativen Intention stärker gewichtet (3).

Charakterisierung der Zielpopulation

Loncastuximab tesirin (Zynlonta[®]) ist ein auf Cluster of Differentiation (CD) 19-abzielendes ADC. Das AWG umfasst die Behandlung erwachsener Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (1).

Die Zielpopulation ist durch ein fehlendes Ansprechen auf die Behandlung oder durch das wiederholte Auftreten eines Rezidivs charakterisiert. Es handelt sich damit um bereits mehrfach vorbehandelte Patienten mit schlechter Prognose für die gegenwärtig noch kein allgemeiner Behandlungsstandard etabliert ist. Die Patienten mit dem Subtyp eines HGBL weisen durch die Aggressivität der vorliegenden Anomalien eine noch schlechtere Krankheitsprognose auf. In Abwesenheit von prospektiven klinischen Daten, werden HGBL-Patienten jedoch analog zu DLBCL-Patienten behandelt (3). Die Therapieentscheidungen sowie die Therapieziele (kurativ vs. palliativ oder „Bridging“) werden jeweils maßgeblich durch krankheits- und patientenindividuelle Merkmale bestimmt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems, die unbehandelt rasch zum Tod führt. Für Patienten, die nach Erhalt von zwei oder mehr systemischen Therapien erneut ein Rezidiv erleiden, steht gegenwärtig kein Behandlungsstandard zur Verfügung. Die Therapieentscheidung ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der patienten- und krankheitsspezifischen Merkmale sowie vorangegangenen Therapien. Eine Unterscheidung kann hinsichtlich transplantationsfähiger und nicht-transplantationsfähiger Patienten getroffen werden. Während Patienten mit Eignung für eine Transplantation eine CAR-T-Therapie, alloSZT oder autoSZT erhalten, werden bei nicht-hochdosis-fähigen Patienten Pola-BR, Tafa-Len und R-GemOx empfohlen. Eine detaillierte Beschreibung des Behandlungsalgorithmus auf Basis der beiden verfügbaren deutschen Leitlinien (S3-Leitlinie und Onkopedia-Leitlinie) findet sich in Abschnitt 3.1.2 (3, 5).

Limitationen und Therapiebedarf

Die Wirksamkeit der im Rahmen der Erstlinientherapie zugelassenen Wirkstoffe zeigt in der Behandlung von Rezidiven nur eine begrenzte Wirksamkeit (5). Zudem weisen die Wirkstoffe in der Erst- und Zweitlinientherapie eine hohe Toxizität und damit häufig auch schlechte Verträglichkeit auf (20). So kann eine therapiebedingte Mortalität auftreten, die insbesondere ältere Patienten mit einem Anteil von bis zu 30 % betrifft (21, 22).

Die alloSZT ist als kurative Therapie insbesondere in späteren Therapielinien empfohlen (5). Aufgrund ihres Alters, vorhandener Komorbiditäten, des Performance-Status oder behandlungsbedingter Toxizitäten erhalten allerdings nur < 5 % der Patienten nach vorangegangener autoSZT eine alloSZT (21). Voraussetzung ist hier insbesondere eine gute Gewebeerträglichkeit von Spender und Empfänger. Eine der schwerwiegenden Nebenwirkungen ist dabei die Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD), die bei 30-60 % der Patienten akut bzw. bei 50 % chronisch auftreten kann. Beide Formen der GvHD tragen jeweils zu 15–30 % (akut) bzw. 25 % (chronisch) der Todesfälle nach einer alloSZT bei (23, 24).

Bei den ebenfalls zu den intensiven Behandlungsoptionen zugehörigen CAR-T-Therapien müssen neben einem ausreichenden Gesundheitszustand auch die weiteren potenziellen Kriterien für eine Eignung erfüllt sein, um überhaupt für eine CAR-T-Therapie infrage zu kommen. Die generelle Eignung für eine CAR-T-Therapie steht jedoch nicht unmittelbar mit einer erfolgreichen Behandlung in Zusammenhang. So kann die Behandlung aufgrund von einer zu geringen Entnahme von Zellen für die Herstellung, einer fehlerhaften Herstellung oder

einer Krankheitsprogression der Patienten während der mehreren Wochen andauernden individuellen Herstellung der CAR-T-Zellen nicht möglich sein. Die CAR-T-Therapien stehen folglich aufgrund der aufwendigeren Herstellung im Vergleich zu anderen leicht zugänglichen Therapien sowie der Verabreichung in spezialisierten Zentren nicht allen Patienten im AWG zur Verfügung (3, 25). So erhalten gemäß Aussagen der Kliniker nur rund 60 % der Patienten, die für eine CAR-T-Therapie infrage kommen, in der Praxis auch letztendlich eine Therapie („Wir haben eine Schätzung, dass in den letzten Jahren in der dritten Therapielinie vermutlich so um die 60 Prozent der Patienten, die eigentlich eine Indikation gehabt hätten, was man aus den Fallzahlen berechnen kann, diese Therapie auch tatsächlich bekommen haben.“) (26). Auch wenn die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) bei den Patienten unter CAR-T-Therapie hoch ist (ORR: 35,9 % [Tisagenlecleucel] bis 77,5 % [Axicabtagen-Ciloleucel]), wird ein dauerhaftes Ansprechen hauptsächlich nur bei Patienten erzielt, die vollständig (Complete Response, CR) auf die Therapie ansprechen (CR: 26,3 % [Tisagenlecleucel] bis 55,0 % [Axicabtagen-Ciloleucel]) (27-29). Für die kurativ intendierten CAR-T-Therapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel konnte ein medianes Gesamtüberleben von 8,2 bis 15,7 Monaten in den Zulassungsstudien beobachtet werden. Die 2-Jahres-Überlebensrate unter der CAR-T-Therapie Tisagenlecleucel betrug 33,0 % (30, 31). Daher besteht ein Bedarf an weiteren kurativen Therapiemöglichkeiten.

Der therapeutische Bedarf bleibt auch durch die kürzlich für das r/r DLBCL zugelassenen Therapiekombinationen Pola-BR und Tafa-Len bei nicht hochdosis-fähigen Patienten weiterhin bestehen. Beide Therapiekombinationen weisen erhebliche Toxizitäten auf und mit Ansprechraten von 40–60 %, sind bis zu 60 % der Patienten weiterhin nicht durch diese Therapien behandelbar. Zudem haben über die Hälfte der Patienten kein langfristiges bzw. nachhaltiges Ansprechen (32, 33). Hinzu kommt, dass Patienten mit gängigen Subtypen, d. h. Patienten mit Hochrisikomerkmale, wie einer primär refraktären Erkrankung oder HGBl, in den Studien kaum oder nur unzureichend untersucht wurden (32, 33). In der Studie L-MIND zu Tafa-Len wurden diese Patienten vollständig von der Rekrutierung ausgeschlossen (32).

Verglichen mit Daten zu Drittlinie-Patienten unter einer Chemo(immun)therapie in Höhe von 26 % (SCHOLAR-1) bis 36 % (CORAL) weisen die neueren Therapien deutlich verbesserte Ansprechraten auf. So erreichten unter einer Chemo(immun)therapie nur etwa 7 % der Patienten in der Studie SCHOLAR-1 ein komplettes Ansprechen (19). Auch neuere Daten unterstreichen die geringen kompletten Ansprechraten der gegenwärtig verfügbaren Therapien und den nach wie vor bestehenden therapeutischen Bedarf. Eine CR in der Drittlinie wurde in 9,4 % (Chemo[immun]therapie) bzw. 10,5 % (zielgerichtete Therapien: u. a. Brentuximab Vedotin, Ibrutinib, Venetoclax, Lenalidomid, Obinutuzumab) und in der vierten Behandlungslinie von 6,3 % (Chemo[immun]therapie) bzw. 15,9 % (zielgerichtete Therapien [siehe Auflistung der Wirkstoffe zuvor]) der Patienten erreicht (34, 35). Dies bekräftigt, dass ältere Chemotherapien ohne Rituximab im Vergleich zu den verfügbaren neuen Therapiekonzepten als nicht gleichermaßen zweckmäßig im Behandlungsalgorithmus zu beurteilen sind und ein potenzieller Einsatz dieser Therapien nicht in Konkurrenz zu den jeweiligen Therapielinien, in welchen vor allem die neuartigen und innovativen Therapieoptionen indiziert sind, steht.

Neben einem generellen Therapieansprechen stellt in der palliativen Therapiesituation insbesondere die Verlängerung des Gesamtüberlebens eines der primären Therapieziele dar. Das mediane Gesamtüberleben in den nachfolgenden Therapielinien betrug lange Zeit nur noch etwa 6 Monate mit 2-Jahres-Überlebensraten von 17 % (19, 36, 37). Mit Einführung der neuen Kombinationstherapien für nicht hochdosis-fähige Patienten, wie Pola-BR und Tafa-Len, konnte das mediane Gesamtüberleben unter Studienbedingungen auf mediane 12,4 bis 33,5 Monate erhöht werden (38, 39). Die zugehörigen Studienpopulationen betrachteten zumeist jedoch überwiegend Patienten, welche weniger als zwei Vortherapien erhalten haben oder weniger bis keine Hochrisikomerkmale aufwiesen (32, 33). Real-World-Daten zu Pola-BR bei Patienten mit intensiver Vorbehandlung zeigen hingegen ein medianes Gesamtüberleben von 8,2 bis 9,0 Monate (40). Auch unter der Kombinationstherapie Tafa-Len sind mit medianen 6,2 Monaten niedrigere Überlebenszeiten in der Drittlinienbehandlung sowie unter Einbezug von Patienten mit Hochrisikomerkmale, welche nicht Bestandteil der Studie waren, festzustellen (41). Das mediane OS weiterer Wirkstoffe (u. a. Bendamustin, Lenalidomid, Gemcitabin) betrug durchschnittlich etwa nur sieben Monate in der Drittlinie (35, 36, 42)).

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass angesichts des beträchtlichen Anteils an Patienten, bei denen die Krankheit nach den derzeit zugelassenen Therapien erneut auftritt, nach wie vor ein ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer sicheren, wirksamen und gut zugänglichen Behandlung für das r/r DLBCL besteht. Der therapeutische Bedarf bei den Patienten im AWG ist allein aufgrund der vorliegenden Therapiesituation nach Versagen von zwei oder mehr systemischen Therapien, Unverträglichkeit gegen diese sowie dem Fehlen an wirksamen Behandlungsoptionen für einige Patienten, als hoch einzustufen.

Bedarfsdeckung durch Loncastuximab tesirin

Loncastuximab tesirin ist bisher das einzige CD19-gerichtete ADC, das als Monotherapie für erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL zugelassen wurde. Die Zulassung basierte auf der multizentrisch und offen geführten, einarmigen Phase II-Studie LOTIS-2 (NCT03589469) mit 145 erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten hatten. Es handelte sich demnach um eine heterogene Gruppe aus Patienten, die aufgrund einer zuvor ausgebliebenen Remission neue Therapiemöglichkeiten benötigten, bei denen eine SZT nicht in Betracht kam, sowie um Patienten, die bereits eine SZT oder CAR-T-Therapie erhalten hatten. Darunter fielen insbesondere auch ältere Patienten, für die keine Therapieoption aufgrund des Gesundheitszustandes und der Komorbiditäten mehr zur Verfügung standen. Die Einschlusskriterien für die Studie enthielten keine Einschränkungen hinsichtlich der Eignung für eine Transplantation.

Im Rahmen der Wirksamkeitsanalyse des primären Endpunktes der Studie LOTIS-2 zeigte sich anhand des 3. Datenschnittes vom 01.03.2021 trotz der starken Vorbehandlung der Patienten eine Gesamtansprechrates von 48,3 % (95 %-KI [39,9; 56,7]). Ein vollständiges Ansprechen erreichten etwas mehr als die Hälfte der Therapieansprecher (51,4 %) bzw. etwa ein Viertel der Patienten (24,8 %) bezogen auf die Studienpopulation. Unter Loncastuximab tesirin erreichten demnach deutlich mehr Patienten ein Therapieansprechen gemessen anhand der ORR im Vergleich zu den beschriebenen vorherigen Therapiemöglichkeiten im AWG. Dieser

Unterschied wird bei der Betrachtung des kompletten Ansprechens noch deutlicher und ist als zentraler und wichtiger Faktor mit großem Einfluss auf den Krankheits- und Therapieverlauf beim DLBCL von unmittelbarer klinischer Relevanz.

Loncastuximab tesirin zeichnet sich insbesondere durch eine kurze Zeit bis zum Ansprechen (im Median 41 Tage bzw. 1,3 Monate bis zum ersten Ansprechen und 47 Tage bzw. 1,5 Monate bis zum vollständigen Ansprechen) sowie eine nachhaltige Aufrechterhaltung des Therapieansprechens (Median: 13,4 Monate) aus, welches auch nach Absetzen der Therapie noch anhielt. Insgesamt zeigt Loncastuximab tesirin somit eine gute Krankheitskontrolle, welche als deutlicher Therapiefortschritt zu werten ist und auch hinsichtlich der European Medicines Agency (EMA) als klinisch hochrelevant bewertet wurde (34). Das gute Therapieansprechen und die erreichte Krankheitskontrolle spiegeln sich gleichermaßen auch im überzeugenden medianen Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) von 9,5 Monaten (95 %-KI [6,7; 11,5]) in der späten Therapielinie zum finalen Datenschnitt wider (34). Das erzielte mediane OS unter Loncastuximab tesirin im Vergleich zum medianen OS bisheriger Therapieoptionen unterstreicht den Stellenwert im AWG und ist unter Berücksichtigung der breiten Patientenpopulation einschließlich Hochrisikomerkmale (medianes OS der HGBL-Patienten: 8,08 Monate [3. Datenschnitt]; der Median wurde zum finalen Datenschnitt nicht erreicht) nach mindestens zwei Vorbehandlungen als relevante und klinisch bedeutsame Überlebensverlängerung anzusehen.

Hinsichtlich der häufigsten unter Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3 des National Cancer Institute (NCI), Version 4.0 traten vorwiegend Anämien (10,3 %), Thrombozytopenien (17,9 %) und Neutropenien (26,2 %) auf, bei denen es sich allerdings hauptsächlich um hämatologische Laboranomalien handelte. Die klinischen Symptome nicht-hämatologischer TEAE wurden – sofern vorliegend – hingegen gemäß Beurteilung seitens der Ärzte mehrheitlich mit Grad 1–2 bewertet, für welche zudem in der Fachinformation klar definierte Handlungsempfehlungen und Dosismodifikationen enthalten sind (1). Demnach trägt dieses beherrschbare Nebenwirkungsprofil zu einer vergleichsweise guten Verträglichkeit von Loncastuximab tesirin bei (34).

Zusammenfassend bietet Loncastuximab tesirin aufgrund seines auf CD19-abzielenden ADC eine weitere Therapieoption für eine breite und heterogene Patientengruppe mit r/r DLBCL (Patienten mit DLBCL, DLBCL NOS, einem aus einem niedriggradigen Lymphom entstehenden DLBCL sowie einem hochgradigen DLBCL und HGBL) und deckt damit bei einem beherrschbaren Nebenwirkungsprofil einen erheblichen Therapiebedarf. Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit in einer so breiten Population, einschließlich Patienten mit Hochrisikomerkmale, ist von großem Nutzen für die Patienten und wurde seitens der EMA durch die explizite Aufnahme von HGBL-Patienten (medianes OS: 8,08 Monate; 45,5 % mit CR [jeweils 3. Datenschnitt]) in den Wortlaut des AWG anerkannt. Zu dieser Patientengruppe gehören insbesondere intensiv vorbehandelte Patienten mit mehrfachen Rezidiven, für die keine kurative Therapiemöglichkeit mehr zur Verfügung steht.

Die Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin setzt dank der kurzen Dauer bis zum ersten Ansprechen binnen weniger Behandlungszyklen ein (bereits nach im Median 41 Tagen bzw. 1,3 Monaten sowie nach 47 Tagen bzw. 1,5 Monaten bis zum vollständigen Ansprechen), was vor allem für die Behandlung von aggressivem, schnell fortschreitendem DLBCL von großer Bedeutung ist. Ein weiterer Vorteil des schnellen Therapieansprechens sowie des guten Sicherheitsprofils stellt auch die potenzielle Ermöglichung eines „Bridging“ zu einer kurativen Behandlung dar. Die Verabreichung von Loncastuximab tesirin als Monotherapie mit dem einhergehenden guten Sicherheitsprofil ist u. a. auch für ältere oder komorbide Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand von klinischer Relevanz, um diesen Patienten den Zugang zu einer innovativen Therapie zu ermöglichen, welche basierend auf den Toxizitäten der verfügbaren Kombinationstherapien nicht mehr möglich wären.

Neben der antitumoralen Aktivität und Sicherheit bietet auch die Einfachheit dieses Behandlungsschemas im Vergleich zu den bisher zugelassenen Therapien, die teilweise in Kombination, häufiger oder ausschließlich in spezialisierten Zentren verabreicht werden müssen, durch die verringerte Behandlungslast einen Mehrwert. Darüber hinaus kann Loncastuximab tesirin bei den meisten Patienten wirksam und ohne Verzögerung verabreicht werden, da es sich um eine normale ambulante Infusion handelt.

Zusammenfassend leistet Loncastuximab tesirin anhand der erzielten Therapiefortschritte hinsichtlich der Wirksamkeit sowie des guten bzw. verträglichen Sicherheitsprofils und der einfachen Verabreichung/Verfügbarkeit einen wichtigen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfes im AWG. Weiterhin stellt Loncastuximab tesirin für frühere Therapielinien aufgrund des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils einen idealen Kombinationspartner dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die zugrundeliegende Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL und HGBL nach Erhalt von mindestens zwei systemischen Behandlungslinien (1).

Epidemiologische Daten mit Bezug auf Deutschland können generell beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) abgefragt werden. Das DLBCL wird jedoch anhand der International Classification of Diseases (ICD)-10-GM C83.3 kodiert (43), welche als ICD-10-Viersteller über die Datenbank des ZfKD nicht spezifisch ermittelt werden kann. Bei der Darstellung der Inzidenz, Prävalenz und Mortalität müssen aufgrund des fehlenden ICD-10-Vierstellers die verfügbaren übergeordneten ICD-Kodierungen des ZfKD berücksichtigt werden:

- Inzidenz/Mortalität: ICD C83 („Diffuses non-Hodgkin-Lymphom“)
- Prävalenz: ICD C82-C88 („Non-Hodgkin-Lymphome“)

Der RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ enthält ebenfalls nur Angaben zur übergeordneten ICD-Kodierung C82-88 („Non-Hodgkin-Lymphome“) und wird daher nur für die Darstellung der Prävalenz herangezogen, da für die Inzidenz mit der ICD C83 geeignetere Angaben aus der ZfKD-Datenbankabfrage vorliegen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind auch Patienten mit HGBL mit MYC- und BCL2 und/oder BCL6 Anomalien eingeschlossen. In der Klassifikation lymphatischer Neoplasien der WHO (Revision 2016) werden diese als eigenständige Entität vom DLBCL, NOS abgegrenzt. Eine abschließende Beurteilung, ob das HGBL mit MYC- und BCL2 und/oder BCL6 Anomalien in der Abfrage der ICD-10 C83.3 Kodierung eingeschlossen ist, bleibt aber noch ausstehend (44). Da das HGBL mit genetischen Anomalien von MYC, BCL2 und/oder BCL6 nur einen geringen Anteil in Höhe von 3 % bis 10 % aller HGBL-Fälle (45) bzw. 5 % bis 15 % des DLBCL, NOS ausmacht (9, 46), werden die Inzidenzen/Prävalenzen in den zuvor dargestellten übergeordneten ICD-Kodierungen als hinreichend abgebildet angesehen. Folglich werden keine gesonderten epidemiologischen Kennzahlen für das HGBL ausgewiesen. Einen weiteren Hinweis zur Zweckmäßigkeit des Vorgehens liefert auch die Abfrage beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Alpha-ID, in welcher für die zuvor genannten hochmalignen Anomalien die ICD-10 Kodierung C83.8 beschrieben

werden (47). Im Nachfolgenden ist bei der Verwendung des Begriffes DLBCL der Subtyp des HGBL inbegriffen und wird nicht jeweils gesondert ausgewiesen.

Mangels spezifischer öffentlicher Abfragemöglichkeiten zum DLBCL in Deutschland, werden die Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität nachfolgend um aktuelle Daten verschiedener epidemiologischer Studien bzw. um Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) ergänzt.

Inzidenz

Angaben zur Inzidenz können der Datenbank des ZfKD nur auf übergeordneter Ebene (ICD-10-Dreisteller) für das diffuse Non-Hodgkin-Lymphom (C83) entnommen werden, welche nachfolgend mit Datenstand vom 13.09.2022 beschrieben werden.

Im Jahr 2019 (aktueller Auswertungszeitpunkt) wurden gemäß der Datenbankabfrage des ZfKD insgesamt 9.370 neuerkrankte Patienten mit diffusem Non-Hodgkin-Lymphom erfasst (siehe Tabelle 3-3). Die Anzahl an Neuerkrankungen weist geschlechtsspezifische Unterschiede auf, mit einem höheren Anteil an Neuerkrankungen bei Männern im Vergleich zu Frauen (3.936 Frauen vs. 5.434 Männer) (48). Die rohe Inzidenzrate des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms (C83) pro 100.000 Einwohner lag im Jahr 2019 bei 11,3 (9,4 Frauen und 13,3 Männer) bzw. bei 6,8 für die altersstandardisierte Rate (5,2 Frauen und 8,6 Männer) (49, 50). Analog zu den absoluten Fallzahlen spiegelten sich die geschlechtsspezifischen Unterschiede auch in den rohen bzw. altersstandardisierten Raten wider.

Tabelle 3-3: Geschlechtsspezifische Inzidenz (Fallzahlen) des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms (C83) in den Jahren 2015 bis 2019 gemäß ZfKD

ICD-Kodierung	2015		2016		2017		2018		2019	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83)	3.907	5.371	4.052	5.367	4.154	5.617	4.009	5.270	3.936	5.434
	9.278		9.419		9.771		9.279		9.370	
Datenstand: 13.09.2022 m: männlich; w: weiblich. Quelle: (48)										

Bei Betrachtung der Neuerkrankungen in Abhängigkeit der Altersgruppen im Jahr 2019 wird ersichtlich, dass das diffuse Non-Hodgkin-Lymphom (C83) zunehmend im hohen Alter auftritt, mit Rückgang der absoluten Fallzahlen ab einem Alter von 80 Jahren (siehe Tabelle 3-4). Dies zeigt sich auch in den rohen Inzidenzraten bei Frauen, wohingegen bei Männern ein Rückgang der rohen Inzidenzraten erst ab einem Alter von 85 Jahren zu beobachten ist (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz Fallzahlen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms (C83) im Jahr 2019 in Deutschland nach Geschlecht, Diagnose und Altersgruppen 0-85+ gemäß ZfKD

Altersgruppen (Jahre)	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83)			
	Absolute Fallzahlen		Rohe Inzidenzrate	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0–4	5	19	0,3	0,9
5–9	7	23	0,4	1,2
10–14	11	20	0,6	1,0
15–19	10	20	0,5	1,0
20–24	20	32	0,9	1,3
25–29	27	49	1,1	1,8
30–34	34	63	1,3	2,2
35–39	35	69	1,3	2,6
40–44	61	94	2,5	3,8
45–49	81	168	3,0	6,2
50–54	214	303	6,4	8,8
55–59	278	424	8,3	12,7
60–64	348	519	12,3	19,0
65–69	445	672	17,6	29,2
70–74	471	692	24,3	40,7
75–79	789	1.038	35,8	58,4
80–84	651	809	34,7	60,9
85 und älter	449	420	28,7	54,8
Datenstand: 13.09.2022				
Quelle: (49, 51)				

Da die ZfKD-Datenbank eine Abfrage der Inzidenz nur auf Basis der übergeordneten ICD C83 ermöglicht, werden nachfolgend ergänzende epidemiologische Studien und Abfragen zur Inzidenz beim „diffusen B-Zell-Lymphom“ und DLBCL angeführt und beschrieben.

Angaben zur Inzidenz des diffusen B-Zell-Lymphoms (keine Angabe einer ICD-Kodierung) können einer Publikation des HEAMACARE-Projekts entnommen werden (52). Diese Datenbank umfasst Daten aus 44 europäischen Krebsregistern aus den Jahren 2000-2002. Basierend auf den Angaben beträgt die rohe Inzidenzrate in Europa 3,81 pro 100.000 Einwohner für das diffuse B-Zell-Lymphom. Zu berücksichtigen ist, dass die Inzidenzrate sowohl Patienten ohne DLBCL beinhaltet als auch nur ein deutsches Krebsregister (Saarland) umfasst, wodurch die Übertragbarkeit der Angaben kritisch zu bewerten ist.

Weitere Informationen zur Inzidenz des DLBCL (ICD C83.3) liefert die RARECARE-Datenbank, welche Daten aus 83 Krebsregistern in Europa einbezieht. Unter diesen sind auch 8 regionale Krebsregister aus Deutschland (Brandenburg, Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, München, Nordrhein-Westfalen, Saarland (seit 1978) und Sachsen) enthalten. Die Krebsregister aus Deutschland enthalten Angaben zur Inzidenz aus den Jahren 1998-2007 (München ab dem Jahr 2002). Gemäß der RARECARE-Datenbank liegt die geschätzte Zahl an Neuerkrankungen im Jahr 2013 europaweit (EU28) bei 24.377 Fällen. Die rohen Inzidenzraten beziehen sich jeweils auf die Jahre 2000-2007 und werden europaweit (EU28) mit 4,32 und in Deutschland mit 4,59 pro 100.000 Einwohner angegeben (53). Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung mit 83.237.124 Einwohnern (Stand: 31.12.2021), lässt sich eine Inzidenz von 3.821 Patienten im Jahr 2021 ableiten (54).

Die Orphanet-Datenbank trägt Daten zur Inzidenz und Prävalenz seltener Erkrankungen aus einer Vielzahl verschiedener Quellen zusammen und publiziert diese zweimal im Jahr. Im aktuellen Bericht aus dem Jahr 2022 wird für das DLBCL (ICD C83.3) eine Inzidenzrate von 2,79 pro 100.000 Einwohner angegeben. Durch den Einbezug weiterer nicht validierter Quellen neben den Angaben aus Registern oder nationalen Gesundheitsinstituten müssen die Daten mit einer gewissen Unsicherheit beurteilt werden (55).

Dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ konnten die Daten zur Inzidenz der diffusen B-Zell-Lymphome für die Jahre 2011-2013 entnommen werden (56). Gemäß RKI-Bericht betrug die mittlere jährliche Zahl bösartiger Neubildungen 5.060 Patienten (2.430 Männer und 2.630 Frauen).

Neben den weiteren supportiven Daten zur Inzidenz liegen auf Basis der beiden Nutzendossiers zu Lisocabtagen maraleucel und Polatuzumab Vedotin auch spezifische Daten der ICD-Kodierung C83.3 aus gesonderten Abfragen des ZfKD vor. Gemäß der beauftragten Abfrage des pharmazeutischen Unternehmers sind dem Nutzendossier zu Lisocabtagen maraleucel Angaben zur Inzidenz der Jahre 2012-2017 zu entnehmen. Im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2017 betrug die Inzidenz 6.697 Fälle (3.014 Frauen und 3.682 Männer) (57). Die Angaben zur Inzidenz des DLBCL (C83.3) im Nutzendossier zu Polatuzumab Vedotin beziehen sich auf die Jahre 2016-2018 und werden für das zuletzt verfügbare Kalenderjahr 2018 mit 6.279 Fällen (2.809 Frauen und 3.470 Männer) angegeben (58).

Die Tabelle 3-5 gibt einen Überblick über die verschiedenen Angaben zur Inzidenz beim DLBCL bzw. bei übergeordneten Kodierungen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass für das DLBCL nur wenige spezifische Quellen verfügbar sind, die jeweils unterschiedliche Unsicherheiten aufweisen. Die Angaben der ZfKD-Datenbankabfrage (ICD C83) stellen grundsätzlich eine Überschätzung der Anzahl an Neuerkrankungen dar, da in der ICD C83 unter anderem Entitäten wie das kleinzellige B-Zell-Lymphom, Mantelzell-Lymphom sowie weitere beinhaltet sind. Die Angaben aus den weiteren identifizierten Studien beruhen teils nicht nur auf deutschen Daten, beschreiben nicht explizit die eingeschlossene Patientenpopulation (C 83.3 vs. Diffuses B-Zell-Lymphom) oder beziehen, wie im Falle der Orphanet-Datenbank, nicht validierte Quellen in die Ableitung der

Inzidenz ein. Insgesamt wird basierend auf den zusätzlich vorliegenden Daten daher eine Inzidenzspanne von 3.000 bis 6.700 als realistisch angesehen, wobei die zugrundeliegenden Erhebungszeiträume in den Studien eher einen Wert im oberen Bereich vermuten lassen.

Tabelle 3-5: Inzidenzdaten für das DLBCL (C83.3), diffuses B-Zell-Lymphom und diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83)

Datenquelle	Zeitraum	Entität	Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner	Anzahl an Neuerkrankten
ZfKD-Datenbankabfrage (49)	2019	C83	11,3	9.406 ^a
Orphanet (55)	2022 ^b	C83.3	2,79	2.322 ^a
RARECARE-Datenbank (EU28) (53)	2000–2007	C83.3	4,59	3.821 ^a
Dossier zu Polatumab Vedotin Modul 3A basierend auf einer eigenen ZfKD-Abfrage (58)	2018	C83.3	7,54 ^a	6.279
Dossier zu Lisocabtagen maraleucel Modul 3A basierend auf einer eigenen ZfKD-Abfrage (57)	2017	C83.3	8,05 ^a	6.697
HAEMACARE-Projekt (Europa) (52)	2000–2002	Diffuses B-Zell Lymphom	3,81	3.171 ^a
RKI Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 (56)	2011–2013	Diffuses B-Zell Lymphom	6,08 ^a	5.060
a: Berechnung unter Berücksichtigung der deutschen Gesamtbevölkerung von 83.237.124 (Stand: 31.12.2021) (54)				
b: Zeitraum der Datenauswertung				

Prävalenz

Daten zur 5-Jahres-Prävalenz stehen in der ZfKD-Datenbank nur für die Gesamtgruppe aller Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C88) zur Verfügung. Angaben zum ICD-10-Dreisteller, analog zur Inzidenz, liegen für die Prävalenz beim ZfKD sowie auch im RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ nicht vor (59).

Im aktuellen Auswertungsjahr 2019 betrug die 5-Jahres-Prävalenz aller Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C88) gemäß Datenbankauswertung des ZfKD 64.083 Fälle (29.110 Frauen und 34.973 Männer) (60). Die 5-Jahres-Prävalenz beinhaltet die Anzahl der zum Stichtag lebenden Patienten, deren Diagnose 5 Jahre oder weniger zurücklag (Datenstand: 13.09.2022). Der bei der Inzidenz beobachtete geschlechtsspezifische Unterschied zeigt sich auch im Rahmen der Auswertungen zur Prävalenz (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) aller Non-Hodgkin-Lymphome (C82-88) in den Jahren 2017 bis 2019 nach Altersgruppen 0-75+ und Geschlecht gemäß ZfKD

Altersgruppen (Jahre)	2017		2018		2019	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0-44	1.910	3.222	1.911	3.174	1.901	3.070
45-54	2.985	4.329	2.916	4.143	2.814	3.867
55-64	5.579	6.873	5.539	6.945	5.563	7.047
65-74	7.632	9.076	7.334	8.849	7.182	8.807
75 und älter	11.578	11.778	11.792	11.973	11.650	12.182
Summe (C82-88)	29.684	35.278	29.492	35.084	29.110	34.973
	64.962		64.576		64.083	
Datenstand: 13.09.2022						
Quelle: (60)						

Spezifischere Daten zur Prävalenz beim DLBCL können veröffentlichten Daten aus epidemiologischen Studien entnommen werden. So weist beispielsweise das Haematological Malignancies Research Network (HMRN) mit Datenherkunft aus dem Vereinigten Königreich eine 5-Jahres-Prävalenz von 22,5 DLBCL-Fälle pro 100.000 Einwohner aus (Datenbasis 2010-2019) (61).

Gemäß den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatienten (administrative oder stationäre Prävalenz) des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2020, lag bei insgesamt 31.773 Patienten (13.963 Frauen und 17.810 Männer) eine Diagnose mit der ICD-GM-Kodierung C83.3 (DLBCL) vor (62).

Das Orphanet gibt eine Prävalenzrate von 43,0 pro 100.000 Einwohnern an. Eine Überschätzung der Prävalenz ist möglich, da häufig Krankenhausdaten aus Regionen mit höherer Prävalenz vorliegen. Zudem entstammen die Angaben aus nicht zusätzlich validierten Quellen und sind demnach mit Unsicherheiten behaftet (55).

Die RARECARE-Datenbank gibt für Zentraleuropa (Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Schweiz, Niederlande) im Jahr 2008 eine Prävalenz von 29,35 Fällen pro 100.000 Einwohner für das diffuse B-Zell-Lymphom an (63). Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung zum Stichtag 31.12.2021 (83.237.124 Einwohner) ergeben sich damit 24.430 prävalente Fälle in Deutschland.

Dem Nutzendossier zu Lisocabtagen maraleucel ist gemäß der beauftragten Abfrage des pharmazeutischen Unternehmers eine 5-Jahres-Prävalenz des DLBCL (C83.3) von 18.465 Fällen (8.410 Frauen und 10.055 Männer) für das Jahr 2017 zu entnehmen (57). Im Nutzendossier zu Polatuzumab Vedotin ist für das DLBCL (C83.3) eine 5-Jahres-Prävalenz von 18.817 (8.544 Frauen und 10.273 Männer) für das Jahr 2018 angegeben (58).

Tabelle 3-7: Prävalenzdaten für das DLBCL (C83.3), bzw. diffuse Non-Hodgkin-Lymphom (C83) oder NHL (C82-88)

Datenquelle	Zeitraum	Entität	Prävalenzrate pro 100.000 Einwohner	Anzahl an prävalenten Fällen
ZfKD-Datenbankabfrage (60)	2019	C82-88	77,0 ^a	64.083
Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatienten (62)	2020	C83.3	38,17 ^a	31.773
Orphanet (55)	2022 ^b	C83.3	43,0	35.792 ^a
RARECARE (Zentraleuropa) (63)	2008	Diffuses B-Zell Lymphom	29,35	24.430 ^a
Dossier zu Polatuzumab Vedotin Modul 3A basierend auf einer eigenen ZfKD-Abfrage (58)	2018	C83.3	22,61 ^a	18.817
Dossier zu Lisocabtagen maraleucel Modul 3A basierend auf einer eigenen ZfKD-Abfrage (57)	2017	C83.3	22,18 ^a	18.465
Haematological Malignancies Research Network (HMRN) (UK) (61)	2010–2019	DLBCL	22,5	18.728 ^a
a: Berechnung unter Berücksichtigung der deutschen Gesamtbevölkerung von 83.237.124 (Stand: 30.12.2021) (54)				
b: Zeitraum der Datenauswertung				
UK: United Kingdom; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten				

Insgesamt stellen die Angaben zur Prävalenz gemäß der ZfKD-Datenabfrage durch die alleinige Auswahlmöglichkeit einer übergeordneten ICD-GM-Kodierung eine deutliche Überschätzung dar (60). Die tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatienten aus dem Jahr 2020 bieten eine bessere Annäherung an die Prävalenz im Vergleich zu den weiteren identifizierten Quellen, da sie dem deutschen Versorgungskontext entstammen. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass die Krankenhausdaten nur den stationären Sektor abdecken und Fälle, die im ambulanten Sektor behandelt werden, nicht von der Prävalenz erfasst sind (62).

Mortalität

An einem diffusen Non-Hodgkin-Lymphom (C83) verstarben im Jahr 2020 gemäß Datenbankabfrage beim ZfKD insgesamt 1.458 Patienten, darunter 589 Frauen und 869 Männer (siehe Tabelle 3-8) (64).

Tabelle 3-8: Sterbefälle des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms (C83) in den Jahren 2018 bis 2020 nach Geschlecht gemäß ZfKD

ICD-Kodierung	2018		2019		2020	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83)	466	746	483	834	589	869
	1.212		1.317		1.458	
Datenstand: 13.09.2022						
Quelle: (64)						

Die Datenbank des GBE-Bund, die vom RKI und DESTATIS gemeinsam getragen wird, enthält darüber hinaus spezifische Angaben zu den Sterbefällen zum DLBCL (C83.3). Demnach verstarben im aktuellen Auswertungsjahr 2021 insgesamt 825 Patienten (346 Frauen und 479 Männer) an einem DLBCL (C83.3) (65).

Tabelle 3-9: Sterbefälle für das DLBCL (83.3) bzw. das diffuse Non-Hodgkin-Lymphom (C83)

Quelle/Angabe/Zeitraum	Zeitraum	Entität	Mortalitätszahl
ZfKD Datenbankabfrage (64)	2020	C83	1.458 (869 Männer/589 Frauen)
Gesundheitsberichterstattung des Bundes (65)	2021	C83.3	825 (479 Männer/346 Frauen)

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

Hinsichtlich der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des DLBCL in Deutschland in den nächsten 5 Jahren liegen keine Daten vor und können auch den vorliegenden internationalen Quellen nicht entnommen werden. Die im RKI-Bericht enthaltene Prognose zur Inzidenz für das Jahr 2022 ist nicht auf das AWG des zugrunde liegenden Dossiers übertragbar, da es die Kodierung des Lymphoms (ICD C82-C88) abbildet. Auch die verfügbaren und abrufbaren Daten des ZfKD bilden die exakte ICD-Kodierung des DLBCL nicht ab und können deswegen nur als Schätzung herangezogen werden. Unter Berücksichtigung, dass die Inzidenz der diffusen Non-Hodgkin-Lymphome (C83) über die Jahre 2015-2019 keine großen Schwankungen aufwies (48), wird eine gleichbleibende bzw. konstante Entwicklung für das DLBCL sowie den Subtyp HGBL erwartet. Darüber hinaus liegen auch keine Anhaltspunkte vor, die darauf hindeuten, dass eine starke Zunahme oder Abnahme zu erwarten ist.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)	1.543 bis 2.160 Patienten	1.359 bis 1.903 Patienten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Das AWG von Loncastuximab tesirin umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien (1).

Im Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel errechnete der pharmazeutische Unternehmer im Modul 3A eine Zielpopulation in Höhe von 1.607 bis 2.249 Patienten bzw. eine GKV-relevante Patientenpopulation von 1.415 bis 1.981 Patienten (57). Die Zielpopulationsgröße liegt aufgrund von erhöhten Inzidenzwerten aus einer eigenen ZfKD-Abfrage höher als in früheren Verfahren und im Beschluss aufgeführten Populationsgrößen im Anwendungsgebiet (30). Vor dem Hintergrund der Aktualität der Daten sowie einer stetig zunehmenden Inzidenz des DLBCL, wird die hergeleitete GKV-Population des pharmazeutischen Unternehmers bei Lisocabtagen maraleucel als plausibler erachtet und auf die Zielpopulationsgröße (ohne Patienten mit follikulärem Lymphom und PMBCL) verwiesen. In der Nutzenbewertung zu

Lisocabtagen maraleucel errechnete das IQWiG für Patienten mit DLBCL eine GKV-relevante Zielpopulation in Höhe von 1.359 bis 1.903 Patienten (44). Die Größe der Zielpopulation (inkl. Patienten mit follikulärem Lymphom und PMBCL) wurde seitens G-BA ebenso in den Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel aufgenommen (66).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Loncastuximab tesirin	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBl nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	nicht quantifizierbar	1.359–1.903
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HGBl: Hochmalignes B-Zell Lymphom			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation wurde, wie unter Abschnitt 3.2.4 beschrieben, hergeleitet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin wurde auf Basis der Ergebnisse der Studie LOTIS-2 bewertet (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.1 und 4.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Im Vordergrund der Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2 stand die strukturierte Suche nach validen Quellen mit aktuellem Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1)

Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation wurden maßgeblich einschlägige Publikationen zum DLBCL sowie relevante Leitlinien im zugrundeliegenden AWG herangezogen. Zu diesem Zweck wurde relevante Primär- und ggf. Sekundärliteratur in Literatur- und Leitliniendatenbanken gesichtet.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

Die Beschreibung des therapeutischen Bedarfs basiert maßgeblich auf relevanten Leitlinien und Publikationen, die den unmittelbaren und deutlichen therapeutischen Bedarf im AWG aufzeigen.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3)

Grundlage der Beschreibung des Abschnittes 3.2.3 waren die Datenbankabfragen des ZfKD zum diffusen Non-Hodgkin-Lymphom (ICD C83) und Non-Hodgkin-Lymphom (ICD C82-C88). Ergänzend wurden Daten aus verschiedenen epidemiologischen Quellen (Orphanet, RARECARE, HAEMACARE, HMRN) herangezogen, die eine gezieltere Auswertung der Inzidenz/Prävalenz des DLBCL ermöglichen. Des Weiteren wurden Daten aus dem Dossier zu Polatuzumab Vedotin Modul 3A, Angaben aus dem RKI-Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland im Jahr 2016 und Auswertungen der tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatienten dargestellt.

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen (Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5)

Für die Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5 wurde die Populationsgröße für Patienten mit einem DLBCL in der IQWiG-Nutzenbewertung sowie dem G-BA Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel beim r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. [online]. Stand: 03.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 31.03.2023]. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: 2022-B-127 Loncastuximab-Tesirin. Stand: 07.2022. 2022.
3. Borchmann, P., Skoetz, N. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten - Version 1.0 - AWMF-Registernummer: 018/038OL [online]. Stand: 10.2022. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf [Zugriff: 16.11.2022]. 2022.
4. Li, S., Young, K. H., Medeiros, L. J. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018; 50(1): 74-87.
5. Lenz, G., Chapuy, B., Glaß, B., Keil, F., Klapper, W. et al. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 01.08.2022]. 2022.
6. Gouveia, G. R., Siqueira, S. A., Pereira, J. Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34(6): 447-51.
7. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. d. O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748.
8. De Paepe, P., De Wolf-Peeters, C. Diffuse large B-cell lymphoma: a heterogeneous group of non-Hodgkin lymphomas comprising several distinct clinicopathological entities. *Leukemia* 2007; 21(1): 37-43.
9. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375-2390.

10. Lister, T. A., Crowther, D., Sutcliffe, S. B., Glatstein, E., Canellos, G. P. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1630-1636.
11. Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059-3068.
12. Armitage, J. O., Gascoyne, R. D., Lunning, M. A., Cavalli, F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017; 390(10091): 298-310.
13. Zhou, Z., Sehn, L. H., Rademaker, A. W., Gordon, L. I., LaCasce, A. S. et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123(6): 837-842.
14. Ziepert, M., Hasenclever, D., Kuhnt, E., Glass, B., Schmitz, N. et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2373-2380.
15. Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepage, G., Plantier, I. 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): 2040-2045.
16. Sarkozy, C., Sehn, L. H. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31(3): 209-216.
17. Sehn, L. H., Gascoyne, R. D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* 2015; 125(1): 22-32.
18. Thompson, C. A., Ghesquieres, H., Maurer, M. J., Cerhan, J. R., Biron, P. et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32(31): 3506-12.
19. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800-1808.
20. Harris, W., Bataillard, E. J., Choi, Y., El-Galaly, T. C., Cuchelkar, V. et al. TRAIL Score: A Simple Model to Predict Immunochemotherapy Tolerability in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *JCO Clin Cancer Inform* 2022; 6: e2100121.
21. van Kampen, R. J., Canals, C., Schouten, H. C., Nagler, A., Thomson, K. J. 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.

22. Robinson, S. P., Boumendil, A., Finel, H., Blaise, D., Poiré, X. et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(3): 365-371.
23. Zeiser, R., Wolff, D., Scheid, C., Luft, T., Greinix, H. et al. Graft-versus-Host Erkrankung, akut. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 18.07.2022]. 2022.
24. Wolff, D., Zeiser, R., Scheid, C., Luft, T., Mielke, S. et al. Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 01.2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 09.03.2023]. 2023.
25. Kompetenznetz Maligne Lymphome. CAR-T-Zell-Therapie. [online]. Stand: 2020. URL: https://lymphome.de/fileadmin/Media/service/mediathek/Methoden/WEB_CAR-T-ZELL_Methodenflyer_271020.pdf [Zugriff: 17.11.2022]. 2020.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V - hier: Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (D-867). [online]. Stand: 20.02.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-869/2023-02-20_Wortprotokoll_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867.pdf [Zugriff: 15.03.2023]. 2023.
27. Caimi, P. F., Ai, W., Alderuccio, J. P., Ardeshtna, K. M., Hamadani, M. et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(6): 790-800.
28. Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J. et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(1): 31-42.
29. Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P. et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 45-56.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). Vom 17. September 2020 [online]. Stand: 17.09.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCCL_D-530_BAnz.pdf [Zugriff: 12.04.2022]. 2020.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)). [online]. Stand: 03.11.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5705/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820.pdf [Zugriff: 27.12.2022]. 2022.
32. Salles, G., Duell, J., González Barca, E., Tournilhac, O., Jurczak, W. et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(7): 978-988.
33. Sehn, L. H., Herrera, A. F., Flowers, C. R., Kamdar, M. K., McMillan, A. et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38(2): 155-165.
34. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report - Zynlonta. EMA/CHMP/625745/2022. Stand: 15.09.2022. 2022.
35. Hamadani, M., Liao, L., Yang, T., Chen, L., Moskowitz, C. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Who Received At Least 3 Lines of Therapies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2022; 22(6): 373-381.
36. Halwani, A. S., Chien, H.-C., Morreall, D. K., Patil, V., Rasmussen, K. M. et al. Survival Patterns in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: Treatment Trajectories and Responses after the First Relapse. *Blood* 2019; 134(Supplement_1): 1622-1622.
37. Radford, J., White, E., Castro, F. A., Chaturvedi, A., Spielwoy, N. et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Experience from a Single UK Centre. *Blood* 2019; 134(Supplement_1): 2917-2917.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B Zell Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab). Vom 20. August 2020 [online]. Stand: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4429/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_BAnz.pdf [Zugriff: 12.04.2022]. 2020.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tafasitamab (Diffus großzelliges B Zell Lymphom, Kombination mit Lenalidomid). Vom 3. März 2022 [online]. Stand: 03.03.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5314/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_BAnz.pdf [Zugriff: 12.04.2022]. 2022.

40. Argnani, L., Broccoli, A., Pellegrini, C., Fabbri, A., Puccini, B. et al. Real-world Outcomes of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Polatuzumab Vedotin-based Therapy. *HemaSphere* 2022; 6(12): e798.
41. Hamadani, M., Liao, L., Howarth, A., Flores, C. Real-World Outcomes in Relapsed/Refractory DLBCL Patients Who Received Polatuzumab Vedotin PLUS Bendamustine and Rituximab or Tafasitamab Plus Lenalidomide By Line of Therapy. [online]. Stand: 11.12.2022. URL: <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper167753.html> [Zugriff: 27.12.2022]. 2022.
42. Ayers, E. C., Margolis, D., Landsburg, D. J. Real World Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Palliative Intent Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20(10): 661-667.
43. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2023. Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification [online]. Stand: 16.09.2022. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-c81-c96.htm> [Zugriff: 09.03.2023]. 2022.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A22-90 - Version 1.0. IQWiG-Berichte – Nr. 1491. [online]. Stand: 12.01.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6196/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-867.pdf [Zugriff: 01.02.2023]. 2023.
45. Ferrari, A., Arniani, S., Crescenzi, B., Ascani, S., Flenghi, L. et al. High grade B-cell lymphoma with MYC, BCL2 and/or BCL6 rearrangements: unraveling the genetic landscape of a rare aggressive subtype of non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2022; 63(6): 1356-1362.
46. Stephens, D. M., Smith, S. M. Diffuse large B-cell lymphoma—who should we FISH? *Annals of Lymphoma* 2018; 2.
47. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Alpha-ID(-SE) 2023 [online]. Stand: 30.09.2022. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/klassifikationen/alpha-id/version2023/alphaidse2023_zip.html?nn=841246&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=841246 [Zugriff: 17.02.2023]. 2022.
48. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83). Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 2015-2019 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 15.02.2023]. 2022.

49. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83). Inzidenz, Rohe Rate für das Jahr 2019 in Deutschland, nach Geschlecht und Altersgruppen. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 15.02.2023]. 2022.
50. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83). Inzidenz, Altersstandardisierte Rate für das Jahr 2019 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 15.02.2023]. 2022.
51. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83). Inzidenz, Fallzahlen für das Jahr 2019 in Deutschland, nach Geschlecht, Diagnose und Altersgruppen. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 15.02.2023]. 2022.
52. Sant, M., Allemani, C., Tereanu, C., De Angelis, R., Capocaccia, R. et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116(19): 3724-34.
53. RARECARENet. Datenbankabfrage, RARECARE: Rohe Inzidenzraten in Europa und pro Land, Geschätzte Anzahl an neuen Fällen in EU28 [online]. URL: <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/analysis.php> [Zugriff: 13.07.2022]. 2007.
54. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021 [online]. Stand: 20.06.2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html> [Zugriff: 13.07.2022]. 2022.
55. Orphanet. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Prävalenzen, Inzidenzen oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (Alphabetische Liste) [online]. Stand: 01.2022. URL: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf [Zugriff: 14.07.2022]. 2022.
56. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. Stand: 11.2016. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Zugriff: 18.05.2022]. 2016.
57. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®). Modul 3A. [online]. Stand: 22.08.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6193/2022_08_22_Modul3A_Lisocabtagen_maraleucel.pdf [Zugriff: 20.02.2023]. 2022.

58. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Polatuzumab Vedotin (POLIVY®). Modul 3 A. [online]. Stand: 06.05.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5812/2022_05_06_Modul3A_Polatuzumab.pdf [Zugriff: 20.02.2023]. 2022.
59. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. [online]. Stand: 29.11.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 22.04.2022]. 2021.
60. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C88). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2017-2019 in Deutschland, nach Geschlecht und Altersgruppen. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 16.02.2023]. 2022.
61. Haematological Malignancies Research Network (HMRN). Prevalence statistics: Estimated UK prevalence [online]. Stand: 2022. URL: <https://hmrn.org/statistics/prevalence> [Zugriff: 16.02.2023]. 2022.
62. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2020 [online]. Stand: 23.03.2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301207015.html> [Zugriff: 18.05.2022]. 2022.
63. RARECARENet. Datenbankabfrage, RARECARE: Gesamte Prävalenz nach europäischem Gebiet [online]. Stand: 2008. URL: <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/analysis.php> [Zugriff: 13.07.2022]. 2008.
64. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83). Mortalität, Fallzahlen für die Jahre 2016-2020 in Deutschland, nach Geschlecht. [online]. Stand: 13.09.2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html [Zugriff: 17.02.2023]. 2022.
65. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998), C83.3 [online]. Stand: 16.12.2022. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=11401913&p_sprache=D&p_hellp=3&p_indnr=6&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid [Zugriff: 17.02.2023]. 2022.

66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien). [online]. Stand: 06.04.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5950/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867.pdf [Zugriff: 18.04.2023]. 2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Loncastuximab tesirin	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	in Zyklen 1 \times je 21-Tage-Zyklus an Tag 1 eines jeden Zyklus	4,5 ^a	1 Tag pro Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Polatuzumab Vedotin		
		in Zyklen 1 \times je 21-Tage-Zyklus an Tag 1 eines jeden Zyklus	6	1 Tag pro Zyklus
		Bendamustin		
		in Zyklen 1 \times je 21-Tage-Zyklus an Tag 1 und 2 eines jeden Zyklus	6	2 Tage pro Zyklus
Tafasitamab + Lenalidomid		Rituximab		
		in Zyklen 1 \times je 21-Tage-Zyklus an Tag 1 eines jeden Zyklus	6	1 Tag pro Zyklus
		Tafasitamab		
		<u>in Kombination</u> in Zyklen an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 des 1. Zyklus an Tag 1, 8, 15 und 22 des 2. und 3. Zyklus an Tag 1 und 15 ab Zyklus 4 jeder Zyklus dauert 28 Tage	<u>in Kombination</u> 12	<u>in Kombination</u> 5 Tage in Zyklus 1 4 Tage in Zyklen 2 und 3 2 Tage in Zyklen 4 bis 12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Tafasitamab + Lenalidomid (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Tafasitamab		
		<u>Monotherapie</u> in Zyklen an Tag 1 und 15 in Zyklus 13 jeder Zyklus dauert 28 Tage	<u>Monotherapie</u> 1	<u>Monotherapie</u> 2 Tage in Zyklus 13
		Lenalidomid		
		in Zyklen 12 \times je 28-Tage-Zyklus an Tag 1 bis 21 eines jeden Zyklus	12	12 Tage pro Zyklus
		Einmalgabe	1	1
		Einmalgabe	1	1
Axicabtagen-Ciloleucel		Einmalgabe	1	1
Lisocabtagen maraleucel		Einmalgabe	1	1
Tisagenlecleucel		Einmalgabe	1	1
Allogene Stammzelltransplantation		Einmalgabe	1	1
Autologe Stammzelltransplantation		Einmalgabe	1	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Die durchschnittliche Zyklenzahl bei der Behandlung mit Loncastuximab tesirin entspricht in der zu erwartenden Versorgungsrealität 4,5 Zyklen (gemessen anhand der Behandlungslängen bezogen auf ein Behandlungsjahr in der Zulassungsstudie LOTIS-2). Die maximal erreichbare Zyklenzahl in einem Behandlungsjahr entspricht 17,4 Zyklen bei 17,4 Behandlungen pro Patient pro Jahr.</p> <p>DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell Lymphom; r/r: Rezidiert oder refraktär.</p> <p>Quelle: (1-7)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-12 enthält den Behandlungsmodus, die Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung für das zu bewertende Arzneimittel Loncastuximab tesirin und die in Abschnitt 3.1 angegebene zVT auf Basis der aktuell gültigen Fachinformation (1).

Zu bewertendes Arzneimittel

Loncastuximab tesirin (Zynlonta[®]) wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 0,15 mg/kg als intravenöse Infusion über 30 Minuten an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus für zwei Zyklen verabreicht. Die nachfolgenden Zyklen werden in einer Dosierung von 0,075 mg/kg alle 21 Tage, bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer nicht vertretbaren Toxizität, verabreicht (1).

Da sich die Therapiedauer patientenindividuell unterscheidet und in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird gemäß Modulvorlage des G-BA eine Therapiedauer von einem Jahr angenommen (1). Dies stellt jedoch auf Basis der klinischen Studien des Entwicklungsprogramms zu Loncastuximab tesirin einschließlich der Zulassungsstudie LOTIS-2 eine erhebliche Überschätzung dar. Die Vorgehensweise ist daher nicht sachgerecht, weshalb nachfolgend eine realistische Anzahl an Behandlungszyklen und Berücksichtigung der Versorgungsrealität und klinischen Praxis ausgewiesen wird.

Versorgungsrealität

Erkenntnisse zur tatsächlichen durchschnittlichen Anzahl an Behandlungszyklen unter Loncastuximab tesirin liefert die pivotale Zulassungsstudie LOTIS-2. In dieser erhielten die Patienten durchschnittlich 4,5 Zyklen Loncastuximab tesirin bezogen auf ein Behandlungsjahr (6, 8). Eine tabellarische Übersicht zur Verteilung der Anzahl an Zyklen je Patient bezogen auf ein Jahr in der Studie LOTIS-2 findet sich in Tabelle 3-13. Bezieht man zusätzlich die Studie LOTIS-1 ein, so erhielten lediglich 9,8 % der Patienten für länger als 6 Monate und nur 1,9 % der Patienten für länger als 12 Monate eine Behandlung mit Loncastuximab tesirin (6). Unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums, der bereits starken Vorbehandlung einschließlich damit einhergehender Verschlechterung der Prognose und einer bei refraktärer bzw. rezidivierter Erkrankung medianen Lebenserwartung von nur noch etwa 6 Monaten (9, 10), kann die durchschnittliche Behandlungsdauer in der Studie LOTIS-2 auf die Versorgungsrealität als übertragbar angesehen werden. Eine Therapiedauer von einem Jahr gemäß G-BA Modulvorlage, d. h. 17,4 Behandlungszyklen, stellt eine erhebliche Überschätzung dar und wird in der klinischen Praxis deutlich niedriger liegen.

Tabelle 3-13: Verteilung der Anzahl an Zyklen je Patient in der Studie LOTIS-2 bezogen auf ein Behandlungsjahr

Anzahl Zyklen	Loncastuximab tesirin (N = 145)	
	Anzahl Patienten (n)	Anteil Patienten (%)
1	25	17,2 %
2	33	22,8 %
3	19	13,1 %
4	19	13,1 %
5	13	9,0 %
6	7	4,8 %
7	4	2,8 %
8	5	3,4 %
9	5	3,4 %
10	2	1,4 %
12	3	2,1 %
13	3	2,1 %
14	2	1,4 %
15	1	0,7 %
17 ^a	4	2,8 %

Quelle: (8)
a: In einem Behandlungsjahr kann ein Patient lediglich 17 vollständige Zyklen erhalten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab

Laut Fachinformation wird Polatuzumab Vedotin (Polivy[®]) in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, jeweils in Abhängigkeit des Körpergewichts, gegeben.

Polatuzumab Vedotin wird je Zyklus in einer Dosis von 1,8 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion angewendet. Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrungen wird empfohlen, die Dosis von 240 mg/Zyklus nicht zu überschreiten. Die Dosierung der Kombinationspartner Bendamustin und Rituximab betragen 90 mg/m² bzw. 375 mg/m² Körperoberfläche pro Gabe.

Die Kombinationstherapie Pola-BR wird insgesamt für eine Dauer von sechs Zyklen á 21 Tagen pro Jahr verabreicht. Hierbei werden Polatuzumab Vedotin und Rituximab jeweils am ersten Tag eines Zyklus (6 Behandlungstage pro Jahr) und Bendamustin an den ersten beiden Tagen eines Zyklus (12 Behandlungstage pro Jahr) gegeben. Die Reihenfolge an Tag 1 kann dabei beliebig gewählt werden (5).

Tafasitamab + Lenalidomid

Tafasitamab (MINJUVI®) in Kombination mit Lenalidomid wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 12 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion empfohlen. Im ersten Zyklus wird Tafasitamab an Tag 1, 4, 8, 15 und 22, im zweiten und dritten Zyklus jeweils an Tag 1, 8, 15 und 22 und ab dem vierten Zyklus bis zur Krankheitsprogression jeweils an Tag 1 und 15 verabreicht. Lenalidomid wird oral in der Dosis von 25 mg an den Tagen 1 bis 21 gegeben. Jeder Zyklus dauert 28 Tage, wobei nach maximal zwölf Zyklen die Kombinationstherapie beendet werden sollte. Es ergeben sich daraus 31 Behandlungstage mit Tafasitamab und 252 Behandlungstage mit Lenalidomid pro Jahr.

Danach wird Tafasitamab als Monotherapie alle 28 Tage an Tag 1 und 15 bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität verabreicht. Dies bedeutet eine Behandlungsdauer von 2 Tagen für das restliche Jahr als folgende Behandlung nach der Kombinationstherapie aus Tafasitamab und Lenalidomid (2).

Axicabtagen-Ciloleucel

Gemäß Fachinformation wird Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) ausschließlich autolog angewendet. Den Patienten wird mittels einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in einem Infusionsbeutel enthält, behandelt. Hierbei beträgt die Zieldosis 2×10^6 CAR-positiv, lebensfähige T-Zellen/kg Körpergewicht, mit einer Spanne von 1×10^6 bis 2×10^6 Zellen/kg und einer Maximaldosis von 2×10^8 bei Patienten, die ein Körpergewicht von mehr als 100 kg aufweisen (3).

Lisocabtagen maraleucel

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) wird autolog als Infusion zur Einmalgabe mit einer Zieldosis von 100×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD 8-positiven und CD 4-positiven Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen angewandt (7).

Tisagenlecleucel

Die autologe Anwendung als Einmalgabe ist ebenfalls bei Tisagenlecleucel (Kymriah®) laut Fachinformation vorgesehen. Die Dosierung der Infusion ist vom Körpergewicht unabhängig und beträgt $0,6$ bis 6×10^8 CAR-positiv lebensfähige T-Zellen (4).

Allogene oder autologe Stammzelltransplantation

Bei einer alloSZT oder autoSZT handelt es sich jeweils um einmalige Behandlungen, welche während stationären Aufenthalten erfolgen. Eine autoSZT bedeutet die Zurückübertragung eigener Blutstammzellen, während der Patient bei einer alloSZT Blutstammzellen eines Familien- oder Fremdspenders erhält.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Loncastuximab tesirin	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	in Zyklen: 1 \times je 21-Tage-Zyklus an Tag 1 eines jeden Zyklus	4,5 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Polatuzumab Vedotin	
		in Zyklen 1 \times je 21-Tage-Zyklus an Tag 1 eines jeden Zyklus	6
		Bendamustin	
		in Zyklen 1 \times je 21-Tage-Zyklus an Tag 1 und 2 eines jeden Zyklus	12
		Rituximab	
		in Zyklen 1 \times je 21-Tage-Zyklus an Tag 1 eines jeden Zyklus	6

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Tafasitamab + Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Tafasitamab	
		<u>in Kombination</u> in Zyklen an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 des 1. Zyklus an Tag 1, 8, 15 und 22 des 2. und 3. Zyklus an Tag 1 und 15 ab Zyklus 4 jeder Zyklus dauert 28 Tage	<u>in Kombination</u> 31
		<u>Monotherapie</u> in Zyklen an Tag 1 und 15 in Zyklus 13 jeder Zyklus dauert 28 Tage	<u>Monotherapie</u> 2
		Lenalidomid	
		in Zyklen 12 × je 28-Tage-Zyklus an Tag 1 bis 21 eines jeden Zyklus	252
		Einmalgabe	1
Axicabtagen-Ciloleucel		Einmalgabe	1
Lisocabtagen maraleucel		Einmalgabe	1
Tisagenlecleucel		Einmalgabe	1
Allogene Stammzell- transplantation		Einmalgabe	1
Autologe Stammzell- transplantation		Einmalgabe	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die durchschnittliche Zyklenzahl bei der Behandlung mit Loncastuximab tesirin entspricht in der zu erwartenden Versorgungsrealität 4,5 Zyklen (gemessen anhand der Behandlungslängen bezogen auf ein Behandlungsjahr in der Zulassungsstudie LOTIS2). Die maximal erreichbare Zyklenzahl in einem Behandlungsjahr entspricht 17,4 Zyklen bei 17,4 Behandlungen pro Patient pro Jahr.</p> <p>DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell Lymphom; r/r: Rezidiert oder refraktär.</p> <p>Quelle: (1-7)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Loncastuximab tesirin	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	4,5 ^a	<u>In den ersten 2 Zyklen</u> $0,15 \text{ mg/kg} \times 77 \text{ kg}$ $= 11,6 \text{ mg}$ entsprechend: 2 Dsfl. mit je 10 mg <u>Nachfolgende Zyklen</u> $0,075 \text{ mg/kg} \times 77 \text{ kg}$ $= 5,8 \text{ mg}$ entsprechend: 1 Dsfl. mit 10 mg	<u>In den ersten 2 Zyklen</u> $1 \times 11,6 \text{ mg/Zyklus bei 2 Zyklen}$ $= 23,2 \text{ mg}$ entsprechend: 4 Dsfl. mit je 10 mg <u>Nachfolgende Zyklen</u> $1 \times 5,8 \text{ mg/Zyklus bei 2,5 Zyklen}$ $= 14,5 \text{ mg}$; entsprechend: 2,5 Dsfl. mit je 10 mg <u>Gesamt</u> $23,2 \text{ mg} + 14,5 \text{ mg}$ $= 37,7 \text{ mg}$ entsprechend: 4 Dsfl. + 2,5 Dsfl. = 6,5 Dsfl. mit je 10 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Polatuzumab Vedotin		
		6	1,8 mg/kg \times 77 kg = 138,6 mg entsprechend: 1 Dsfl. mit 140 mg	1 \times 138,6 mg/Zyklus bei 6 Zyklen = 831,6 mg entsprechend: 6 Dsfl. mit je 140 mg
		Bendamustin		
		12	90 mg/m ² \times 1,90 m ² = 171,0 mg entsprechend: 1 Dsfl. mit 100 mg und 3 Dsfl. mit je 25 mg	2 \times 171,0 mg/Zyklus bei 6 Zyklen = 2.052,0 mg entsprechend: 12 Dsfl. mit je 100 mg und 36 Dsfl. mit je 25 mg
		Rituximab		
		6	375 mg/m ² \times 1,90 m ² = 712,5 mg entsprechend: 3 Dsfl. mit je 100 mg und 1 Dsfl. mit 500 mg	1 \times 712,5 mg/Zyklus bei 6 Zyklen = 4.275,0 mg entsprechend: 18 Dsfl. mit je 100 mg und 6 Dsfl. mit je 500 mg
Tafasitamab + Lenalidomid		Tafasitamab		
		33	12 mg/kg \times 77 kg = 924,0 mg entsprechend: 5 Dsfl. mit je 200 mg	1 \times 924,0 mg/Behandlungstag bei 33 Behandlungstagen = 30.492,0 mg entsprechend: 165 Dsfl. mit je 200 mg
		Lenalidomid		
		252	25,0 mg entsprechend: 1 Hartkapsel mit 25 mg	1 \times 25,0 mg/Behandlungstag bei 252 Behandlungstagen = 6.300,0 mg entsprechend: 252 Hartkapseln mit je 25 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	1	2×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg $\times 77$ kg = $1,54 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen entsprechend: 1 Einzel-Infusionsbeutel	Einmalgabe von $1,54 \times 10^8$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen entsprechend: 1 Einzel-Infusionsbeutel
Lisocabtagen maraleucel		1	100×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen entsprechend: 1 oder mehrere Dsfl.	Einmalgabe von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen entsprechend: 1 oder mehrere Dsfl.
Tisagenlecleucel		1	0,6 bis 6×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen entsprechend: 1 oder mehrere Infusionsbeutel	Patientenindividuelle Einmalgabe von 0,6 bis 6×10^8 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen entsprechend: 1 oder mehrere Infusionsbeutel
Allogene Stammzelltransplantation		1	keine Angabe	keine Angabe
Autologe Stammzelltransplantation		1	keine Angabe	keine Angabe

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Die durchschnittliche Zyklenzahl bei der Behandlung mit Loncastuximab tesirin entspricht in der zu erwartenden Versorgungsrealität 4,5 Zyklen (gemessen anhand der Behandlungslängen bezogen auf ein Behandlungsjahr in der Zulassungsstudie LOTIS-2). Die maximal erreichbare Zyklenzahl in einem Behandlungsjahr entspricht 17,4 Zyklen. Somit ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von insgesamt 112,5 mg, entsprechend 19,4 Dsfl. mit je 10 mg.</p> <p>DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; Dsfl.: Durchstechflasche; HGBL: Hochmalignes B-Zell Lymphom; r/r: Rezidiert oder refraktär.</p> <p>Quelle: (1-7)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Dosierung für Loncastuximab tesirin erfolgt gemäß Fachinformation in Abhängigkeit des Körpergewichts. Für die nachfolgenden Kostenberechnungen wurde daher das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen von 77 kg aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (11).

Bei einer durchschnittlichen Zyklenzahl von 4,5 ergibt sich ein Jahresverbrauch von insgesamt 37,7 mg, entsprechend 6,5 Dsfl. mit je 10 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab

Analog zu Loncastuximab tesirin basiert die zu verabreichende Dosis für Polatuzumab Vedotin auf dem Körpergewicht, sodass ebenfalls das Gewicht von 77 kg als Basis zur Berechnung herangezogen wird (11). Dementsprechend werden pro Patient 6 Dsfl. mit je 140 mg (6 Zyklen) pro Jahr benötigt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von Bendamustin und Rituximab wird die Körperoberfläche zugrunde gelegt. Neben dem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg beträgt die durchschnittliche Körpergröße von 1,72 m (11). Aus diesen Parametern wird mittels der Formel von Dubois & Dubois die Körperoberfläche wie folgt berechnet (12):

$$\text{KOF} = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 \quad (G = \text{Gewicht in kg, } H = \text{Körpergröße in cm})$$

$$\text{KOF} = 1,90 \text{ m}^2 \text{ (gerundet auf 2 Nachkommastellen)}$$

Für Bendamustin beträgt der Jahresverbrauch pro Patient dementsprechend 12 Dsfl. mit je 100 mg und 36 Dsfl. mit je 25 mg und für Rituximab 18 Dsfl. mit je 100 mg und 6 Dsfl. mit je 500 mg bei 6 Zyklen pro Jahr.

Tafasitamab + Lenalidomid

Der Jahresverbrauch für die Mono- (2 Behandlungstage) sowie die Kombinationstherapie (31 Behandlungstage) mit Tafasitamab liegt pro Patient (Annahme eines Körpergewichts von 77 kg) insgesamt bei 165 Dsfl. mit je 200 mg.

Für den Zeitraum der Kombination von Tafasitamab mit Lenalidomid werden pro Patient 252 Hartkapseln mit je 25 mg an insgesamt 252 Behandlungstagen pro Jahr benötigt.

Axicabtagen-Ciloleucel

Die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt als Einmalgabe, wobei die Dosierung der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen anhand des Körpergewichts berechnet wird. Durchschnittlich werden entsprechend $1,54 \times 10^8$ CAR-positiv lebensfähige T-Zellen für die einmalige Behandlung benötigt.

Lisocabtagen maraleucel

Der Verbrauch einer patientenspezifischen Infusion von Lisocabtagen maraleucel als Einmalgabe liegt bei einer Zieldosis von 100×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD 8- positiven und CD 4- positiven Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen. Um die Zieldosis zu erreichen, kann eine oder mehr als eine Dsfl. der CD 8 und/oder CD4-Zellkomponente benötigt werden.

Tisagenlecleucel

Der Verbrauch für die einmalige Gabe von Tisagenlecleucel ist gewichtsunabhängig und liegt bei $0,6$ bis 6×10^8 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen.

Allogene oder autologe Stammzelltransplantation

Bei dem Behandlungsmodus einer alloSZT oder autoSZT handelt es sich um eine einmalige stationäre Therapie.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Loncastuximab tesirin	PZN: 18423652 Zynlonta 10 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Dsfl., N1 24.403,14 €	22.017,63 € [2,00 € ^a ; 2.383,51 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Polatumumab Vedotin	PZN: 15253787 POLIVY 140 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Dsfl., N2 11.906,03 €	11.420,70 € [2,00 € ^a ; 483,33 € ^b]
Bendamustin	PZN: 16233634 BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 5 Dsfl., N2 1.620,92 €	1.414,85 € [2,00 € ^a ; 76,53 € ^b ; 127,54 € ^c]
	PZN: 16739397 BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Dsfl., N1 331,00 €	288,54 € [2,00 € ^a ; 15,17 € ^b ; 25,29 € ^c]
	PZN: 16233628 BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 25 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 5 Dsfl., N2 414,39 €	361,38 € [2,00 € ^a ; 19,13 € ^b ; 31,88 € ^c]
	PZN: 16739380 BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 25 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Dsfl., N1 99,35 €	86,20 € [2,00 € ^a ; 4,18 € ^b ; 6,97 € ^c]
Rituximab	PZN: 11874570 RIXATHON 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Dsfl., N2 3.639,48 €	3.286,80 € [2,00 € ^a ; 350,68 € ^b]
	PZN: 11874558 RIXATHON 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Dsfl., N2 748,07 €	676,14 € [2,00 € ^a ; 69,93 € ^b]
Tafasitamab	PZN: 17540887 MINJUVI 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Dsfl., N1 654,44 €	591,39 € [2,00 € ^a ; 61,05 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Lenalidomid	PZN: 17629788 LENALIDOMID Ethypharm 25 mg Hartkapseln, 21 Stück, N1 64,12 €	59,61 € [2,00 € ^a ; 2,51 € ^b]
Axicabtagen-Ciloleucel	PZN: 16230191 YESCARTA 0,4-2 × 10 ⁸ Zellen Infusionsdispersion, 1 Stück, N1 282.000,00 €	282.000,00 € ^d
Lisocabtagen maraleucel	PZN: 17312815 BREYANZI 1,1-70 × 10 ⁶ / 1,1-70 × 10 ⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion, 1 Stück, N1 345.000,00 €	345.000,00 € ^d
Tisagenlecleucel	PZN: 14188467 KYMRIAH 1,2 × 10 ⁶ bis 6 × 10 ⁸ Zellen Infusionsdispersion, 1 Stück, N1 265.000,00 €	265.000,00 € ^d
Allogene Stammzell- transplantation	Kosten pro Packung entfällt. DRG-Kostenpauschale: 52.265,85 € bis 59.456,53 € ^e	entfällt
Autologe Stammzell- transplantation	Kosten pro Packung entfällt. DRG-Kostenpauschale: 32.334,57 € bis 39.045,60 € ^e	entfällt
<p>a: Apothekenabschlag b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V c: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V d: Apothekenklinik-Einkaufspreis bzw. Erstattungsbetrag e: Dargestellt ist die Fallpauschale, nachfolgend werden die zugehörigen Prozeduren (Abschnitt 3.3.3) und zusätzliche Kosten (Abschnitt 3.3.4) im Detail erläutert. Dsfl.: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer. Quelle: (13-28)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kostenangaben für Loncastuximab tesirin, den Kombinationstherapien Pola-BR, Tafa-Len sowie Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel entstammen der WEBAPO[®]LAUER-Taxe mit Datenstand vom 01.03.2023 (14-23, 27, 28).

Die GKV-Kosten für patentgeschützte Arzneimittel errechnen sich anhand des Apothekenverkaufspreises nach Abzug des Apothekenabschlags (2,00 €) und des

Herstellerrabattes (12 % des Herstellerabgabepreises, 5 %, wenn der Erstattungsbetrag abgelöst wurde).

Der Herstellerabgabepreis (HAP) von Loncastuximab tesirin beträgt 19.862,55 € für eine 10 mg Packung und somit der Brutto-Apothekenverkaufspreis 24.403,14 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer). Folglich ergeben sich nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlages in Höhe von 2,00 € und dem gesetzlichen Herstellerabschlag (12 % vom HAP) GKV-Kosten in Höhe von 22.017,63 €.

Allogene oder autologe Stammzelltransplantation

Da es sich bei der allogenen und autologen Stammzelltransplantation um ausschließlich stationär zu erbringende Leistungen handelt, werden die Kosten hierfür anhand des Entgeltsystems im Krankenhaus, dem aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog Version 2023 (inklusive des Katalogs ergänzender Zusatzentgelte und Pflegeerlöskatalogs), berechnet (24). Die Gruppierung der Fallpauschalen erfolgt mittels der Hauptdiagnose ICD-10-GM-Code C83.3 (für DLBCL und dem Subtyp HGBL) sowie weiterer eventuell einzubeziehender Diagnosen und notwendiger Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) (26). Weiterhin wird für die Berechnung des Diagnosis Related Groups (DRG)-Entgelts der Bundesbasisfallwert aus dem Jahr 2023 in der Höhe von 4.000 € und der aktuell gültige Pflegeentgeltwert in der Höhe von 230 € herangezogen (25). Zur Gruppierung wird ein Webgrouper zu Hilfe genommen (25).

Die DRG berechnet sich demnach wie folgt:

$$\begin{aligned} & (\text{Bundesbasisfallwert} \times \text{Katalog-Bewertungsrelation [DRG]}) \\ & \quad + \\ & (\text{Pflegeentgeltwert} \times \text{Pflege Bewertungsrelation/Tag} \times \text{mittlere Verweildauer}) \end{aligned}$$

Allogene Stammzelltransplantation

Für die Berechnung der Kosten wird eine Spanne aus den beiden für die alloSZT möglichen Fallgruppierungen A04D (Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogen, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern) und A04E (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogen, außer bei Plasmozytom) gebildet. Diese resultieren aus der zuvor beschriebenen Hauptdiagnose und den in Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 exemplarisch dargestellten OPS.

Weitere Kombinationen verschiedener in der Praxis herangezogener OPS-Codes und der Hauptdiagnose führen zu den gleichen Fallgruppierungen. In speziellen Fällen können zusätzlich die höher bewerteten

- DRG A04B (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogen, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, mit Gabe best. Stammzellen oder Alter < 18 Jahren, mit best. Entnahme oder Stammzellboost oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 2058 / - / - P.): 87.238,95 € und

- DRG A04C (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, < 18 Jahren oder GVHD Grad III/IV oder außer bei Plasmazytom, mit Gabe best. Stammzellen oder GVHD III/IV oder HLA-verschieden, mit best. Entnahme oder Stammzellboost oder mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 1764 / 1932 / 2760 P.): 74.217,14 €

angesetzt werden.

Tabelle 3-17: Diagnosen und OPS für die alloSZT resultierend in DRG A04D sowie Berechnung des DRG-Entgelts

Diagnosen / OPS	Beschreibung
C83.3	DLBCL und Subtyp HGBL
<i>OPS 8-805.2 Allogene, nicht HLA-identisch, verwandter Spender</i>	
OPS 8-805.24	Nach In-vitro-Aufbereitung bei Differenz in 1 Antigen
OPS 8-805.25	Nach In-vitro-Aufbereitung bei Differenz in 2-3 Antigenen (haploident)
OPS 8-805.26	Ohne In-vitro-Aufbereitung bei Differenz in 1 Antigen
OPS 8-805.27	Ohne In-vitro-Aufbereitung bei Differenz in 2-3 Antigenen (haploident)
<i>OPS 8-805.3 Allogene, nicht HLA-identisch, nicht verwandter Spender</i>	
OPS 8-805.30	Ohne In-vitro-Aufbereitung
OPS 8-805.32	Nach In-vitro-Aufbereitung
<p>A04D: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV oder außer bei Plasmazytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern Mittlere Verweildauer: 38,5 Tage, wird auf 39 Tage aufgerundet Katalog-Bewertungsrelation (DRG): 10,474 Pflege Bewertungsrelation/Tag: 1,9577</p>	
<p>Berechnung des Entgelts: $(4.000 \text{ €} \times 10,474) + (230 \text{ €} \times 1,9577 \times 39 \text{ Tage}) = 59.456,53 \text{ €}^a$</p>	
<p>Kursiv: OPS wird nicht kodiert, sondern dient der Einordnung der untergeordneten OPS. a: Die Endsumme entspricht der Berechnung mit ungerundeten Werten. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis Related Groups; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; HLA: Humane Leukozytenantigene; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel. Quelle: (24-26)</p>	

Tabelle 3-18: Diagnosen und OPS für die alloSZT resultierend in DRG A04E sowie Berechnung des DRG-Entgelts

Diagnosen / OPS	Beschreibung
C83.3	DLBCL und Subtyp HGBL
<i>OPS 8-805.4 Allogen, HLA-identisch, verwandter Spender</i>	
OPS 8-805.40	Ohne In-vitro-Aufbereitung
OPS 8-805.42	Nach In-vitro-Aufbereitung
<i>OPS 8-805.5 Allogen, HLA-identisch, nicht verwandter Spender</i>	
OPS 8-805.50	Ohne In-vitro-Aufbereitung
OPS 8-805.52	Nach In-vitro-Aufbereitung
A04E: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogen, außer bei Plasmozytom Mittlere Verweildauer: 35,0 Tage Katalog-Bewertungsrelation (DRG): 9,226 Pflege Bewertungsrelation/Tag: 1,9083	
Berechnung des Entgelts: $(4.000 \text{ €} \times 9,226) + (230 \text{ €} \times 1,9083 \times 35 \text{ Tage}) = 52.265,85 \text{ €}^a$	
Kursiv: OPS wird nicht kodiert, sondern dient der Einordnung der untergeordneten OPS. a: Die Endsumme entspricht der Berechnung mit ungerundeten Werten. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis Related Groups; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel. Quelle: (24-26)	

Insgesamt ergibt sich somit für die alloSZT aus den beiden Fallgruppierungen A04D und A04E eine Spanne aus 52.265,85 € und 59.456,53 €. Hinzu kommen zusätzlich notwendige Leistungen für die Suche nach einem Spender, welche im Abschnitt 3.3.4 abgebildet sind.

Autologe Stammzelltransplantation

Bei der autoSZT wird regelhaft zunächst eine Induktionstherapie durchgeführt, bei welcher die Patienten mittels einer intensiven Chemotherapie auf die Transplantation vorbereitet werden. In Zusammenhang mit der darauffolgenden Stammzellentnahme wird die Fallgruppierung A42A (Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter > 15 Jahre) angesetzt (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Diagnosen und OPS für die autoSZT resultierend in DRG A42A sowie Berechnung des DRG-Entgelts

Diagnosen / OPS	Beschreibung
C83.3	DLBCL und Subtyp HGBL
OPS 8-544	Zytostatische Chemotherapie, Immuntherapie und antiretrovirale Therapie: Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie
Z52.01	Stammzellenspender
<i>OPS 5-410.1 Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut zur Transplantation und von peripheren Blutzellen zur Transfusion: Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut</i>	
OPS 5-410.10	Zur Eigenspende
A42A: Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter > 15 Jahre Mittlere Verweildauer: 15,9 Tage, wird auf 16 Tage aufgerundet Katalog-Bewertungsrelation (DRG): 1,979 Pflege Bewertungsrelation/Tag: 0,7723	
Berechnung des Entgelts: $(4.000 \text{ €} \times 1,979) + (230 \text{ €} \times 0,7723 \times 16 \text{ Tage}) = \mathbf{10.758,08 \text{ €}^a}$	
Kursiv: OPS wird nicht kodiert, sondern dient der Einordnung der untergeordneten OPS. a: Die Endsumme entspricht der Berechnung mit ungerundeten Werten. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis Related Groups; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel. Quelle: (24-26)	

Bei der alleinigen Stammzellentnahme, kommt die Fallgruppierung A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation) in Frage. Die Übersicht zu den verwendeten Kodierungen sowie die Berechnungen finden sich in Tabelle 3-20.

Tabelle 3-20: Diagnosen und OPS für die autoSZT resultierend in DRG A42C sowie Berechnung des DRG-Entgelts

Diagnosen / OPS	Beschreibung
C83.3	DLBCL und Subtyp HGBL
Z52.01	Stammzellenspender
<i>OPS 5-410.1 Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut zur Transplantation und von peripheren Blutzellen zur Transfusion: Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut</i>	
OPS 5-410.10	Zur Eigenspende
A42C: Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation Mittlere Verweildauer: 4,5 Tage, wird auf 5 Tage aufgerundet Katalog-Bewertungsrelation (DRG): 0,77 Pflege Bewertungsrelation/Tag: 0,8409	
Berechnung des Entgelts: $(4.000 \text{ €} \times 0,77) + (230 \text{ €} \times 0,8409 \times 5 \text{ Tage}) = 4.047,05 \text{ €}^a$	
Kursiv: OPS wird nicht kodiert, sondern dient der Einordnung der untergeordneten OPS. a: Die Endsumme entspricht der Berechnung mit ungerundeten Werten. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis Related Groups; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel. Quelle: (24-26)	

Für die Stammzellentnahme ergibt sich folglich eine Spanne von 4.047,05 € (DRG A42C) bis 10.758,08 € (DRG A42A).

Für die nachfolgende Stammzelltransfusion wird die DRG A15C (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter > 17 Jahre, ohne bestimmte Entnahme oder bei Plasmozytom, mit bestimmter Entnahme oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 392/368/368 Aufwandspunkte) angesetzt. Die Aufschlüsselung dazu befindet sich in Tabelle 3-21.

Tabelle 3-21: Diagnosen und OPS für die autoSZT resultierend in DRG A15C sowie Berechnung des DRG-Entgelts

Diagnosen / OPS	Beschreibung
C83.3	DLBCL und Subtyp HGBL
OPS 8-544	Zytostatische Chemotherapie, Immuntherapie und antiretrovirale Therapie: Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie
<i>OPS 8-805.0 Transfusion von Blutzellen: Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen: Autogen</i>	
OPS 8-805.00	Ohne In-vitro-Aufbereitung
OPS 8-805.03	Nach In-vitro Aufbereitung Art der in-vitro Aufbereitung der transplantierten oder transfundierten hämatopoetischen Stammzellen
<p>A15C: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter > 17 Jahre, ohne bestimmte Entnahme oder bei Plasmozytom, mit bestimmter Entnahme oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 392 / 368 / 368 Aufwandspunkte Mittlere Verweildauer: 23,4 Tage, wird auf 24 Tage aufgerundet Katalog-Bewertungsrelation (DRG): 5,38 Pflege Bewertungsrelation/Tag: 1,226</p>	
<p>Berechnung des Entgelts: $(4.000 \text{ €} \times 5,38) + (230 \text{ €} \times 1,226 \times 24 \text{ Tage}) = \mathbf{28.287,52 \text{ €}^a}$</p>	
<p>Kursiv: OPS wird nicht kodiert, sondern dient der Einordnung der untergeordneten OPS. a: Die Endsumme entspricht der Berechnung mit ungerundeten Werten. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis Related Groups; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel. Quelle: (24-26)</p>	

Zusammengefasst, bildet sich die Spanne des DRG-Entgelts für die autoSZT in Höhe von 4.047,05 € + 28.287,52 € = 32.334,57 € (DRG A42C + DRG A15C) bis 10.758,08 € + 28.287,52 € = 39.045,60 € (DRG A42A + DRG A15C). Zusätzlich notwendige GKV-Kosten fallen nicht an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Loncastuximab tesirin	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1	4,5 ^a
		Dexamethason 2 × 4 mg/Tag	6	27,0 ^a
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1	4,5 ^a

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Polatuzumab Vedotin		
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1	6
		Bendamustin		
		Herstellung einer Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	12
		Rituximab		
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1	6
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigen-status EBM-32781	1	1
		Hepatitis-B Antikörper-Status EBM-32614	1	1
		Polatuzumab Vedotin bzw. Rituximab		
		Dimetinden 1 mg/10 kg	1	6
		Paracetamol 500 – 1.000 mg	1	6
		Infusion an Tag 1, Zyklus 1		
		Infusion Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	1	1
		Infusion an Tag 1, Zyklus 2 bis 6		
		Infusion Dauer mehr als 4 Stunden EBM-01511	1	5
Infusion an Tag 2, Zyklus 1 bis 6				
Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	1	6		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
Tafasitamab + Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Tafasitamab			
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfsstaxe)	<u>Kombination</u> 5 Tage in Zyklus 1 4 Tage in Zyklen 2 und 3 2 Tage in Zyklen 4 bis 12 <u>Monotherapie</u> 2 Tage in Zyklus 13	33	
		Infusion an Tag 1, Zyklus 1			
		Infusion Dauer mehr als 2 Stunden EBM-01510	<u>Kombination</u> 1 Tag in Zyklus 1	1	
		Infusion an allen weiteren Behandlungstagen			
		Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	<u>Kombination</u> 4 Tage in Zyklus 1 4 Tage in Zyklen 2 und 3 2 Tage in Zyklen 4 bis 12 <u>Monotherapie</u> 2 Tage in Zyklus 13	32	
		Lenalidomid			
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigen-status EBM-32781	1	1	
		Hepatitis-B Antikörper-Status EBM-32614	1	1	
		HBs-Antikörper EBM-32617	1	1	
Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ EBM-32823	1	1			

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	6	6
		Cyclophosphamid 500 mg/m ²	3	3
		Fludarabin 30 mg/m ²	3	3
		Infusion Dauer von mehr als 2 Stunden (EBM-01510)	3	3
Lisocabtagen-maraleucel		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	6	6
		Cyclophosphamid 300 mg/m ²	3	3
		Fludarabin 30 mg/m ²	3	3
Tisagenlecleucel		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	6	6
		Cyclophosphamid 250 mg/m ²	3	3
		Fludarabin 25 mg/m ²	3	3
	Infusion Dauer von mehr als 2 Stunden (EBM-01510)	3	3	
Allogene Stammzell-transplantation	Suchpauschale nach einem geeigneten Spender	1	1	
	Stammzellentnahme bei Fremdspender (Alternative 1) oder Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (Alternative 2)	1	1	
	Konditionierung des Stammzellempfängers	1	1	
Autologe Stammzell-transplantation		–	–	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<p>a: Die durchschnittliche Zyklenzahl bei der Behandlung mit Loncastuximab tesirin entspricht in der zu erwartenden Versorgungsrealität 4,5 Zyklen (gemessen anhand der Behandlungslängen bezogen auf ein Behandlungsjahr in der Zulassungsstudie LOTIS-2). Die maximal erreichbare Zyklenzahl in einem Behandlungsjahr entspricht 17,4 Zyklen bei 17,4 Behandlungen für die EBM-02100 und die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe), sowie 104,4 für die Behandlung mit Dexamethason.</p> <p>DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBs: Hepatitis B-Surface; HBV: Hepatitis B-Virus; HGBl: Hochmalignes B-Zell Lymphom; RNA: Ribonukleinsäure; r/r: Rezidiert oder refraktär.</p> <p>Quelle: (1-7)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Loncastuximab tesirin

Laut der Fachinformation fallen für Loncastuximab tesirin zusätzlich notwendige GKV-Kosten an (1). Die Infusionspauschale wurde anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung berechnet (1. Quartal 2023 mit dem Stand vom 01.03.2023) (29).

Infusionspauschale

Für die intravenöse Verabreichung von Loncastuximab tesirin über 30 Minuten wurde die Infusionspauschale mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (EBM-02100) berechnet, da diese die Infusionsdauer am besten widerspiegelt (29).

Prämedikation

Zur Abmilderung Pyrrolobenzodiazepin (PBD) bedingter toxischer Wirkungen werden beginnend am Tag vor der Gabe von Loncastuximab tesirin 4 mg Dexamethason 3 Tage lang, zweimal täglich peroral oder intravenös verabreicht. Bei 4,5 Behandlungszyklen ergibt sich ein Verbrauch von 27,0 Tabletten mit je 4 mg Dexamethason.

Polatumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab

Infusionspauschale

Gemäß der Fachinformation von Polatumab Vedotin dauert die Gabe der Initialdosis 90 Minuten an. Nachfolgend sollen die Patienten für mindestens 90 Minuten überwacht werden. Die nächsten Verabreichungen der Infusion können auf 30 Minuten verkürzt werden, wenn die erste Gabe gut vertragen wurde. Ebenso verkürzt sich dabei die Dauer der

Überwachung auf mindestens 30 Minuten. Bendamustin ist zur intravenösen Infusion über 30 – 60 Minuten vorgesehen. Für Rituximab beträgt die empfohlene initiale Infusionsgeschwindigkeit 50 mg/h, welche nach den ersten 30 Minuten stufenweise alle 30 Minuten um 50 mg/h auf einen maximalen Wert von 400 mg/h erhöht werden kann. Weitere Infusionen können anfänglich mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 100 mg/h verabreicht werden, die in Abständen von 30 Minuten um 100 mg/h bis auf einen maximalen Wert von 400 mg/h gesteigert werden kann. Der Verbrauch pro Behandlungstag liegt bei 712,5 mg.

Dimetinden wird langsam intravenös über 30 Sekunden injiziert (5, 30, 31).

Dies bedeutet, dass an Tag 1 des ersten Zyklus die Infusionspauschale mit einer Dauer von mehr als 6 Stunden (EBM-01512), am Tag 1 der folgenden Zyklen mit einer Dauer von mehr als 4 Stunden (EBM-01511) und am Tag 2 aller Zyklen, für die alleinige Behandlung mit Bendamustin, die Infusionspauschale mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (EBM-02100) benötigt wird (29).

Prämedikation

Die Fachinformationen von Polatuzumab Vedotin und Rituximab empfehlen die Verabreichung einer Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) vor jeder Anwendung. Aufgrund der zeitlich begrenzten Therapie muss für die Prämedikation mit einem Verwurf gerechnet werden (5, 30).

Diphenhydramin ist in der WEBAPO[®]LAUER-Taxe nicht mehr gelistet (32), daher wird für die Kostenberechnung das vergleichbare Antihistaminikum Dimetinden einbezogen. Dimetinden wird einmal pro Zyklus in einer Dosierung von 1 mg pro 10 kg Körpergewicht langsam intravenös über 30 Sekunden injiziert. Für einen Standardpatienten (77 kg) ergibt sich somit ein Verbrauch von 7,7 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Ampullen mit je 4 mg Dimetinden (11, 33). Bei 6,0 Zyklen ergibt sich ein Verbrauch von 12 Ampullen der 4 mg-Packung Dimetinden (34).

Paracetamol wird gemäß Fachinformation als Einzeldosis 500 bis 1.000 mg gegeben, entsprechend ein bis zwei Tabletten (35). Bei 6,0 Zyklen ergibt sich ein Verbrauch von sechs bis zwölf Tabletten einer 500 mg Packung Paracetamol (36).

Andere zusätzlich notwendige Leistungen gemäß des aktuellen EBM-Katalogs

Vor Behandlungsbeginn mit Rituximab soll eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus durchgeführt werden, welche mindestens den Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-32781) und den Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-32614) beinhaltet (29, 30).

Tafasitamab + Lenalidomid

Infusionspauschale

Die erste Infusion von Tafasitamab von Zyklus 1 sollte mit einer Infusionsrate von 70 ml/h während den ersten 30 Minuten gegeben werden. Folgend sollte die Geschwindigkeit der Infusion gesteigert werden, sodass die erste Infusion innerhalb von 2,5 Stunden abgeschlossen

ist. Für alle nachfolgenden Infusionen sollte die Verabreichung innerhalb eines Zeitraums von 1,5 bis 2 Stunden erfolgen (2).

Dies bedeutet, dass an Tag 1 des ersten Zyklus die Infusionspauschale mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden (EBM-01510) und allen weiteren Behandlungstagen mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten (EBM-02101) benötigt wird (29).

Andere zusätzlich notwendige Leistungen gemäß des aktuellen EBM-Katalogs

Gemäß der Fachinformation von Lenalidomid ist vor dem Behandlungsbeginn mit Lenalidomid der Hepatitis-B-Virus-Status zu bestimmen (37).

Somit sind die EBM-Ziffern „Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus“ (EBM-32781), „Hepatitis-B Antikörper-Status“ (EBM-32614), „HBs-Antikörper“ (EBM-32617) sowie „Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ“ (EBM-32823) heranzuziehen (29).

Axicabtagen-Ciloleucel

Vorbehandlung

Zur Lymphozytendepletion soll vor der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel das Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid (täglich 500 mg/m² intravenös über 3 Tage) und Fludarabin (täglich 30 mg/m² intravenös über 3 Tage) verabreicht werden. Hierzu werden die Tage fünf, vier und drei vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel empfohlen (3). Für die Berechnung des Verbrauchs wird die Körperoberfläche von 1,90 m² verwendet (11, 12). Pro Gabe werden demnach 57 mg Fludarabin und 950 mg Cyclophosphamid verbraucht. Bei einer Verabreichung an insgesamt drei Tagen ergibt sich ein Verbrauch von 6-mal 1 Dsfl. der 50 mg-Packung Fludarabin und 6-mal 1 Dsfl. der 500 mg-Packung Cyclophosphamid (38, 39).

Infusionspauschale

Laut der Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid werden die beiden Wirkstoffe über eine Dauer von etwa 30 Minuten bzw. zwischen 30 Minuten und 2 Stunden infundiert. Dies bedeutet, dass die Infusionspauschale mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden (EBM-01510) benötigt wird (40, 41).

Lisocabtagen maraleucel

Vorbehandlung

Zur Lymphozytendepletion wird eine Chemotherapie bestehend aus 300 mg/m² Cyclophosphamid und 30 mg/m² Fludarabin über 3 Tage vor der Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel intravenös verabreicht. Basierend auf einer Körperoberfläche von 1,90 m² ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 570 mg Cyclophosphamid und 57 mg Fludarabin. Für die Verabreichung an insgesamt 3 Tagen werden 3-mal 3 Dsfl einer 200 mg Packung Cyclophosphamid und 3-mal 2 Dsfl. der 50 mg-Packung Fludarabin benötigt (7, 11, 12, 39, 42).

Infusionspauschale

Siehe Infusionspauschale zu Axicabtagen-Ciloleucel.

Tisagenlecleucel*Vorbehandlung*

Im Zuge der Chemotherapie wird eine Lymphozytendepletion, bestehend aus dem Behandlungsschema Fludarabin (täglich 25 mg/m² intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/m² intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis) empfohlen (4). Der Berechnung des Verbrauchs wird die Körperoberfläche von 1,90 m² zugrunde gelegt (11, 12). Pro Gabe werden demnach 47,5 mg Fludarabin und 475 mg Cyclophosphamid. Bei einer Verabreichung an insgesamt 3 Tagen ergibt sich ein Verbrauch von 3-mal 1 Dsfl. der 50 mg-Packung Fludarabin und 3-mal 1 Dsfl. der 500 mg-Packung Cyclophosphamid (39, 43).

Infusionspauschale

Siehe Infusionspauschale zu Axicabtagen-Ciloleucel.

Allogene oder autologe Stammzelltransplantation

Als zusätzlich notwendige Leistungen kommen für eine alloSZT eine Suchpauschale nach einem geeigneten Spender, die Stammzellentnahme bei Fremdspender oder der Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen sowie die Konditionierung des Stammzellempfängers infrage.

Suchpauschale nach einem geeigneten Spender

Die Pauschale für die Suche nach einem geeigneten Spender zur alloSZT beträgt 6.600 € (44).

Stammzellentnahme bei Fremdspender

Für die Stammzellenspende wird die DRG Z42Z (Stammzellentnahme bei Fremdspender) verwendet. Jedoch handelt es sich hierbei um eine nicht mit dem Fallpauschalen-Katalog vergütete vollstationäre Leistung, welche stattdessen krankenhausindividuell nach § 6 Abs. 1 des Krankenhausentgeltgesetzes vereinbart wird (24-26).

In Tabelle 3-23 befindet sich eine Aufstellung an Kosten, welche in beispielhaft ausgewählten Kliniken für die Fallpauschale Z42Z anfallen. Aus diesen Kosten ergibt sich für die Berücksichtigung in den Jahrestherapiekosten ein Mittelwert in der Höhe von 3.842,09 €.

Tabelle 3-23: Übersicht zu den Kosten für eine Stammzellentnahme bei Fremdspender (Z42Z) ausgewählter Kliniken

Klinikum	Stand	Kosten für Z42Z Stammzellentnahme bei Fremdspender
Universitätsklinikum Heidelberg	01.01.2020	4.911,00 €
Universitätsklinikum Ulm	02.2023	4.149,54 €
Universitätsklinikum Bonn	01.03.2023	4.418,52 €
Universitätsklinikum Erlangen	01.07.2022	3.519,49 €
Medizinische Hochschule Hannover	01.01.2023	3.300,00 €
Charité – Universitätsmedizin Berlin	19.01.2023	2.754,00 €
Mittelwert:		3.842,09 €
Quelle: (45-49)		

Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen

Alternativ zu den Kosten für die Stammzellenentnahme bei Fremdspender kommen die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für den Fremdbezug von Stammzellen infrage. Diese werden über das Zusatzentgelt ZE2023-35 Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (Stammzellen Inland, Stammzellen Europa und Stammzellen außerhalb von Europa) nach den Zusatzentgeltkatalogen gemäß § 5 FPV 2022 abgerechnet. Es handelt sich dabei wiederum um krankenhausesindividuell anfallende Kosten. Eine Übersicht befindet sich hierzu für ausgewählte Kliniken in Tabelle 3-24. Im Durchschnitt ergeben sich Kosten in der Höhe von 13.278,94 € bei Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen in Deutschland, 20.453,28 € in Europa und 32.247,50 € außerhalb von Europa.

Tabelle 3-24: Übersicht zu den Kosten für den Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (ZE2023-35) ausgewählter Kliniken

Klinikum	Stand	Kosten für den Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen		
		ZE2023-35 Inland	ZE2023-35 Europa	ZE2023-35 außerhalb Europa
Universitätsklinikum Heidelberg	01.01.2020	13.701,50 € ^a	21.339,58 € ^a	33.435,75 € ^a
Universitätsklinikum Ulm	02.2023	13.701,50 €	21.339,58 €	33.435,75 €
Universitätsklinikum Bonn	01.03.2023	13.500,00 €	21.284,42 €	30.994,98 €
Universitätsklinikum Erlangen	01.07.2022	auf Anfrage	auf Anfrage	auf Anfrage
Medizinische Hochschule Hannover	01.01.2023	12.910,70 €	19.235,82 €	31.000,00 €
Charité – Universitäts- medizin Berlin	19.01.2023	12.581,00 €	19.067,00 €	32.371,00 €
Mittelwert:		13.278,94 €	20.453,28 €	32.247,50 €
a: Zusatzentgelt ZE2020-35 Quelle: (45-49)				

Konditionierung des Stammzellempfängers

Für die Kostenberechnung der Konditionierung des Stammzellempfängers vor der alloSZT wird das Behandlungsschema der Studie DSHNHL 2003, eine in deutschen Zentren durchgeführte randomisierte Studie, verwendet. Diese Studie wurde in der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen des G-BA für die Fragestellung „allogene SZT bei Rezidiv nach autologer SZT“ thematisiert. Die Konditionierung bestand in der Studie aus Fludarabin (25 mg/m² an den Tagen vier bis acht vor der SZT), Busulfan (4 mg/kg an den Tagen 4 bis 6 vor der SZT) und Cyclophosphamid (60 mg/kg an den Tagen 2 und 3 vor der SZT) Zusätzlich war eine Prophylaxe mit Tacrolimus ab einem Tag vor der SZT und mit Mycophenolat Mofetil (2 × 1 g/Tag) ab einem Tag vor der SZT bis 28 Tage nach Behandlungsbeginn vorgesehen (50).

Zur Fallgruppierung des Therapieschemas kommt der OPS 8-544 infrage, welcher zusammen mit der Hauptdiagnose für DLBCL und dem Subtypen HGBl in der DRG R61G und damit in den zusätzlich notwendigen Leistungen in Höhe von 5.378,72 € resultiert.

Tabelle 3-25: Diagnosen und OPS für die Konditionierung des Stammzellempfängers resultierend in DRG R61G sowie Berechnung des DRG-Entgelts

Diagnosen / OPS	Beschreibung
C83.3	DLBCL und Subtyp HGBL
OPS 8-544	Zytostatische Chemotherapie, Immuntherapie und antiretrovirale Therapie: Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie
<p>R61G: Lymphom und nicht akute Leukämie oh. best. kompliz. Faktoren, oh. äuß. schw. CC, Alter < 16 J. od. mit kompl. Diag. od. kompliz. Prozedur, Alter > 15 J., oh. best. Lymphom m. best. Chemoth., oh. kompl. Diagnose, oh. and. Komplbeh. b. isolat.pfl. Erregern Mittlere Verweildauer: 7,5 Tage, wird auf 8 Tage aufgerundet Katalog-Bewertungsrelation (DRG): 0,992 Pflege Bewertungsrelation/Tag: 0,7667</p>	
<p>Berechnung des Entgelts: $(4.000 \text{ €} \times 0,992) + (230 \text{ €} \times 0,7667 \times 8 \text{ Tage}) = 5.378,72 \text{ €}^a$</p>	
<p>Kursiv: OPS wird nicht kodiert, sondern dient der Einordnung der untergeordneten OPS. a: Die Endsumme entspricht der Berechnung mit ungerundeten Werten. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis Related Groups; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel. Quelle: (24-26)</p>	

Insgesamt entstehen somit für die Durchführung einer alloSZT 15.820,81 € (Suchpauschale nach einem geeigneten Spender, Stammzellentnahme bei Fremdspender sowie Konditionierung des Stammzellempfängers) bis 44.226,22 € (Suchpauschale nach einem geeigneten Spender, Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen sowie Konditionierung des Stammzellempfängers) an zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Für die autoSZT entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Kosten.

Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)

Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern fällt für Loncastuximab tesirin, Polatuzumab Vedotin, Rituximab und Tafasitamab, sowie bei Bendamustin, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel (für die Prämedikation) für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung bei jeder Gabe eine Hilfstaxe in Höhe von 100,00 € an (51).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Loncastuximab tesirin	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	100,00 €
Dexamethason 2 × 4 mg/Tag (DEXAMETHASON 4 mg JENAPHARM Tabletten, 50 Stück) PZN: 08918826	1,62 € pro Behandlungstag
Infusionspauschale: Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-02100)	7,70 € pro Behandlungstag
Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe) für Polatumumab Vedotin und Rituximab	100,00 € pro Behandlungstag pro Wirkstoff
Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) für Bendamustin	100,00 € pro Behandlungstag
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus EBM-32781	5,50 € (einmalige Leistung)
Hepatitis-B Antikörper-Status EBM-32614	5,90 € (einmalige Leistung)
Infusionspauschale: Dauer mindestens 10 Minuten EBM-02100	7,70 € pro Behandlungstag
Ambulante Betreuung: Dauer mehr als 4 Stunden EBM-01511	100,21 € pro Behandlungstag
Ambulante Betreuung: Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	149,27 € pro Behandlungstag
Dimetinden 1 mg/10 kg Dimetinden 8 mg i. v. (HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, 5 Stück) PZN: 14039916	6,34 € pro Behandlungstag

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Paracetamol 500 – 1.000 mg (PARACETAMOL HEXAL 500 mg Tabletten, 20 Stück) PZN: 3485558	0,16 € – 0,32 € pro Behandlungstag
Tafasitamab + Lenalidomid	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	100,00 € pro Behandlungstag
Infusionspauschale: Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	18,96 € pro Behandlungstag
Ambulante Betreuung: Dauer mehr als 2 Stunden EBM-01510	50,91 € pro Behandlungstag
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus EBM-32781	5,50 € (einmalige Leistung)
Hepatitis-B Antikörper-Status EBM-32614	5,90 € (einmalige Leistung)
HBs-Antikörper EBM-32617	5,50 € (einmalige Leistung)
Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ EBM-32823	89,50 € (einmalige Leistung)
Axicabtagen-Ciloleucel	
Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) für Cyclophosphamid und Fludarabin	100,00 € pro Behandlungstag pro Wirkstoff
Cyclophosphamid 500 mg/m ² (ENDOXAN 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Stück) PZN: 6317560	24,39 € pro Behandlungstag
Fludarabin 30 mg/m ² (FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konzentration zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, 1 Stück) PZN: 11123929	222,82 € pro Behandlungstag
Infusionspauschale: Dauer von mehr als 2 Stunden (EBM-01510)	50,91 € pro Behandlungstag

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Lisocabtagen maraleucel	
Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) für Cyclophosphamid und Fludarabin	100,00 € pro Behandlungstag pro Wirkstoff
Cyclophosphamid 300 mg/m ² (ENDOXAN 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 10 Stück) PZN: 00334480	16,76 € pro Behandlungstag
Fludarabin 30 mg/m ² (FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konzentration zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, 1 Stück) PZN: 11123929	222,82 € pro Behandlungstag
Ambulante Betreuung: Dauer von mehr als 2 Stunden (EBM-01510)	50,91 € pro Behandlungstag
Tisagenlecleucel	
Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) für Cyclophosphamid und Fludarabin	100,00 € pro Behandlungstag pro Wirkstoff
Cyclophosphamid 250 mg/m ² (ENDOXAN 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück) PZN: 1667261	19,93 € pro Behandlungstag
Fludarabin 25 mg/m ² (FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konzentration zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, 1 Stück) PZN: 11123929	111,41 € pro Behandlungstag
Ambulante Betreuung: Dauer von mehr als 2 Stunden (EBM-01510)	50,91 € pro Behandlungstag
Allogene Stammzelltransplantation	
Suchpauschale nach einem geeigneten Spender	6.600 € (einmalige Leistung)
Stammzellentnahme bei Fremdspender (Alternative 1) oder Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (Alternative 2)	3.842,09 € (einmalige Leistung) oder 13.278,94 € bis 32.247,50 € (einmalige Leistung)
Konditionierung des Stammzellempfängers	5.378,72 € (einmalige Leistung)
<p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBs: Hepatitis B-Surface; HBV: Hepatitis B-Virus; RNA: Ribonukleinsäure</p> <p>Die Tagestherapiekosten wurden ohne Verwurf berechnet und unterscheiden sich deswegen von den Berechnungen der Jahrestherapiekosten mit Verwurf.</p> <p>Quelle (7, 24-26, 29, 34, 36, 38, 39, 42-50, 52)</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Hilfstaxe wird ein Zuschlag von 100,00 € für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung fällig (51). Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entsprechen der Fachinformation (1, 2, 5, 7, 29-31, 33, 35, 37, 40, 41).

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Loncastuximab tesirin	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	450,00 € ^a
		Dexamethason 2 × 4 mg/Tag	40,55 € ^a
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	34,65 € ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Polatuzumab Vedotin	
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	600,00 €
		Bendamustin	
Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.200,00 €		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Fortsetzung)	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Rituximab			
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	600,00 €		
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus EBM-32781	5,50 €		
		Hepatitis-B Antikörper-Status EBM-32614	5,90 €		
		Polatuzumab Vedotin bzw. Rituximab			
		Dimetinden 1 mg/10 kg	47,58 €		
		Paracetamol 500 – 1.000 mg	3,15 €		
		Infusion an Tag 1, Zyklus 1			
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 6 Stunden EBM-01512	149,27 €		
		Infusion an Tag 1, Zyklus 2 bis 6			
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 4 Stunden EBM-01511	501,05 €		
		Infusion an Tag 2, Zyklus 1 bis 6			
		Infusion Dauer mind. 10 Minuten EBM-02100	46,20 €		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		
Tafasitamab + Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Tafasitamab			
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	3.300,00 €		
		Infusion an Tag 1, Zyklus 1			
		Ambulante Betreuung Dauer mehr als 2 Stunden EBM-01510	50,91 €		
		Infusion an allen weiteren Behandlungstagen			
		Infusion Dauer mind. 60 Minuten EBM-02101	606,72 €		
		Lenalidomid			
		HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus EBM-32781	5,50 €		
		Hepatitis-B Antikörper-Status EBM-32614	5,90 €		
		HBs-Antikörper EBM-32617	5,50 €		
		Hepatitis C-Virus-RNA, quantitativ EBM-32823	89,50 €		
		Axicabtagen-Ciloleucel		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	600,00 €
				Cyclophosphamid 500 mg/m ²	73,16 €
Fludarabin 30 mg/m ²	668,46 €				
Ambulante Betreuung Dauer von mehr als 2 Stunden (EBM-01510)	152,73 €				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Lisocabtagen maraleucel	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	600,00 €
		Cyclophosphamid 300 mg/m ²	55,87 €
		Fludarabin 30 mg/m ²	668,46 €
		Ambulante Betreuung Dauer von mehr als 2 Stunden (EBM-01510)	152,73 €
Tisagenlecleucel		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	600,00 €
		Cyclophosphamid 250 mg/m ²	59,79 €
		Fludarabin 25 mg/m ²	334,23 €
		Ambulante Betreuung Dauer von mehr als 2 Stunden (EBM-01510)	152,73 €
Allogene Stammzelltransplantation		Suchpauschale nach einem geeigneten Spender	6.600 €
		Stammzellentnahme bei Fremdspender (Alternative 1) oder Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (Alternative 2)	3.842,09 € oder 13.278,94 € bis 32.247,50 €
		Konditionierung des Stammzellempfängers	5.378,72 €
Autologe Stammzelltransplantation		–	–

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<p>a: Die durchschnittliche Zyklenzahl bei der Behandlung mit Loncastuximab tesirin entspricht in der zu erwartenden Versorgungsrealität 4,5 Zyklen (gemessen anhand der Behandlungslängen bezogen auf ein Behandlungsjahr in der Zulassungsstudie LOTIS-2). Die maximal erreichbare Zyklenzahl in einem Behandlungsjahr entspricht 17,4 Zyklen bei 17,4 Behandlungen pro Patient pro Jahr mit Zusatzkosten von 133,98 € für die EBM-02100 und 1.740,00 € für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe), sowie 74,94 € für die Behandlung mit Dexamethason.</p> <p>Die Tagestherapiekosten wurden ohne Verwurf berechnet und unterscheiden sich deswegen von den Berechnungen der Jahrestherapiekosten mit Verwurf.</p> <p>DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBs: Hepatitis B-Surface; HBV: Hepatitis B-Virus; HGBL: Hochmalignes B-Zell Lymphom; RNA: Ribonukleinsäure; r/r: Rezidiert oder refraktär.</p> <p>Quelle: (29, 34, 36, 38, 39, 42, 43, 52)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Loncastuximab tesirin	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	143.114,60 €	75,20 €	450,00 €	143.639,80 € ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	90.492,50 €	758,65 €	2.400,00 €	93.651,15 €
Tafasitamab + Lenalidomid		98.294,67 €	764,03 €	3.300,00 €	102.358,70 €
Axicabtagen-Ciloleucel		282.000,00 €	894,35 €	600,00 €	283.494,35 €
Lisocabtagen maraleucel		345.000,00 €	877,06 €	600,00 €	346.477,06 €
Tisagenlecleucel		265.000,00 €	546,75 €	600,00 €	266.146,75 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach ≥ 2 systemischen Behandlungslinien	52.265,85 € bis 59.456,53 €	15.820,81 € bis 44.226,22 €	–	68.086,66 € bis 103.682,75 €
Autologe Stammzelltransplantation		32.334,57 € bis 39.045,60 €	–	–	32.334,57 € bis 39.045,60 €
<p>a: Die durchschnittliche Zyklenzahl bei der Behandlung mit Loncastuximab tesirin entspricht in der zu erwartenden Versorgungsrealität 4,5 Zyklen (gemessen anhand der Behandlungslängen bezogen auf ein Behandlungsjahr in der Zulassungsstudie LOTIS-2). Die maximal erreichbare Zyklenzahl in einem Behandlungsjahr entspricht 17,4 Zyklen bei 17,4 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Damit ergeben sich inkl. zusätzlich notwendiger und sonstiger Leistungen Jahrestherapiekosten in Höhe von 429.090,94 €.</p> <p>DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HGBL: Hochmalignes B-Zell Lymphom.</p> <p>Quelle: (53)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Für die Zielpopulation von Loncastuximab tesirin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL und HGBL, die zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie erhalten haben, wird eine Spanne in Höhe von 1.359 bis 1.903 GKV-versicherten Patienten angenommen.

Basierend auf der gegenwärtig dynamischen Veränderung der Therapielandschaft ist eine valide Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile derzeit nicht möglich. Darüber hinaus besitzen die nachfolgenden Faktoren einen Einfluss auf die Höhe des Marktanteils:

- Ausmaß und Zeitpunkt der Aufnahme von Loncastuximab tesirin in die Leitlinien sowie Berücksichtigung der Empfehlungen in der Versorgungspraxis
- Versorgung im ambulanten vs. stationären Bereich
- Patientenpräferenz
- Der Einfluss von Kontraindikation wird als untergeordnet angesehen, Loncastuximab tesirin darf nur nicht bei Überempfindlichkeit gegenüber einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten Wirkstoffe nicht angewendet werden

Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass der Marktanteil von Loncastuximab tesirin deutlich unter der genannten Größe der Zielpopulation liegen wird, da nicht alle infrage kommenden Patienten im AWG eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel erhalten werden.

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

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Aspekte wird der Marktanteil von Loncastuximab tesirin deutlich unter der ermittelten GKV-Zielpopulation liegen. Eine valide Schätzung ist aufgrund der sich dynamisch verändernden Versorgungslandschaft nicht möglich, weshalb auf eine Darstellung präziser Versorgungsanteile verzichtet wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angabe zur Behandlung, Dosierung, Verbrauch, zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen für Loncastuximab tesirin sowie der zVT basieren auf der Fachinformation, der Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen und den Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen eines Erwachsenen (Mikrozensus 2017) (1, 11, 51). Für die Berechnung der Kosten in Abhängigkeit des Körpergewichtes wurde das Gewicht eines durchschnittlichen Patienten vom statistischen Bundesamt herangezogen.

Die Grundlage der Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV sowie der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bilden der Apothekenverkaufspreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der WEBAPO[®]LAUER-Steuer vom 01.03.2023.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden dem EBM für ärztliche Leistungen in der aktuell gültigen Fassung (1. Quartal 2023 mit dem Stand vom 01.03.2023) entnommen (29).

Für die Berechnung der Kosten der alloSZT sowie der autoSZT wurden der aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog Version 2023 (inklusive des Katalogs ergänzender Zusatzentgelte und Pflegeerlöskatalogs), die im Jahr 2023 gültigen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS), der Bundesbasisfallwert aus dem Jahr 2023 und der aktuell gültige Pflegeentgeltwert herangezogen. Zur Gruppierung wurde ein zertifizierter Webgrouper verwendet (24-26). Weiterhin wurden für die zusätzlich notwendigen Leistungen (Zusatz)-Entgelte ausgewählter Universitätskliniken und die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen des G-BA verwendet (50).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. [online]. Stand: 03.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 31.03.2023]. 2023.
2. Incyte Biosciences Distribution B. V. MINJUVI[®] 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.03.2023]. 2022.
3. Kite Pharma EU B.V. Yescarta[®]: Fachinformation [online]. Stand: 10.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.03.2023]. 2022.
4. Novartis Europharm Limited. Kymriah[®] 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation [online]. Stand: 10.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.03.2023]. 2022.
5. Roche Registration GmbH. Polivy[®]: Fachinformation [online]. Stand: 05.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.03.2023]. 2022.
6. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report - Zynlonta. EMA/CHMP/625745/2022. Stand: 15.09.2022. 2022.
7. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. BREYANZI[®] 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion: Fachinformation [online]. Stand: 04.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.03.2023]. 2022.
8. ADC Therapeutics. LOTIS-2: Table 14.3.1.1.3 - Summary of Study Drug Dose Changes by Cycle. Stand: 15.09.2022. 2022.
9. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130(16): 1800-1808.
10. Lenz, G., Chapuy, B., Glaß, B., Keil, F., Klapper, W. et al. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 01.08.2022]. 2022.

11. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [online]. Stand: 02.08.2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4 [Zugriff: 14.06.2022]. 2018.
12. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-313.
13. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DEXAMETHASON 4 mg JENAPHARM Tabletten, 50 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 13.03.2023]. 2023.
14. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu BREYANZI 1,1-70 Mio. 1,1-70 Mio.Zellen ml Inf.Disp, 1 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 07.03.2023]. 2023.
15. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu KYMRIA 1,2x10⁶ bis 6x10⁸ Zellen Inf.-Dispersion, 1 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 07.03.2023]. 2023.
16. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu YESCARTA 0,4-2 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion, 1 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 07.03.2023]. 2023.
17. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu LENALIDOMID Ethypharm 25 mg Hartkapseln, 21 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 07.03.2023]. 2023.
18. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu RIXATHON 500 mg Konz.z.Herst.e.Infusionslösung, 2 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 07.03.2023]. 2023.
19. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu RIXATHON 100 mg Konz.z.Herst.e.Infusionslösung, 2 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 07.03.2023]. 2023.
20. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 100mg Plv.Inf.-L.-K., 5 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 14.03.2023]. 2023.

21. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 100mg Plv.Inf.-L.-K., 1 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 14.03.2023]. 2023.
22. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu MINJUVI 200 mg Plv.f.e.Konz.z.H.e.Inf.-Lsg., 1 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 07.03.2023]. 2023.
23. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu POLIVY 140 mg Plv.z.Her.e.Inf.-Lösungskonz.Dsfl., 1 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 07.03.2023]. 2023.
24. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. aG-DRG-Version 2023 und Pflegeerlöskatalog 2023 [online]. Stand: 24.11.2022. URL: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232> [Zugriff: 13.03.2023]. 2022.
25. DRG-Research Group. Grouper. Webgrouper der Grouping Engine GetDRG der Gesellschaft für den Einsatz offener Systeme mbH (GEOS). DRG A04D, A04E, A42A, A42C, A15C, R16G [online]. Stand: 2023. URL: https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper [Zugriff: 13.03.2023]. 2023.
26. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). OPS Version 2023. Systematisches Verzeichnis. [online]. Stand: 21.10.2022. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html [Zugriff: 13.03.2023]. 2022.
27. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 25mg Plv.Inf.-L.-K., 1 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 14.03.2023]. 2023.
28. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 25mg Plv.Inf.-L.-K., 5 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 14.03.2023]. 2023.
29. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2023 [online]. Stand: 01.03.2023. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2023.pdf [Zugriff: 13.03.2023]. 2023.

30. Sandoz GmbH. Rixathon®: Fachinformation [online]. Stand: 08.2022. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 13.03.2023]. 2022.
31. Baxter Oncology GmbH. Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2020. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2023]. 2020.
32. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu DIPHENHYDRAMIN-Hevert Ampullen, 100 St [online]. Stand: 15.07.2019. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 14.03.2023]. 2019.
33. Gebro Pharma GmbH. Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2018. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.03.2023]. 2018.
34. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg ml Injektionslg., 5 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 07.03.2023]. 2023.
35. Hexal AG. Paracetamol 500 mg HEXAL® bei Fieber und Schmerzen: Fachinformation [online]. Stand: 04.2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 13.03.2023]. 2022.
36. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PARACETAMOL 500 mg HEXAL b.Fieber u.Schmerzen Tab, 20 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 08.03.2023]. 2023.
37. Akciju Sabiedriba “Grindeks”. Lenalidomid Ethypharm 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 05.2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com> [Zugriff: 13.03.2023]. 2022.
38. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ENDOXAN 500 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg, 6 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 08.03.2023]. 2023.
39. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu FLUDARABIN Accord 25 mg ml Konz.z.H.e.Inj.-Inf.L, 1 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 08.03.2023]. 2023.
40. Baxter Oncology GmbH. Endoxan: Fachinformation [online]. Stand: 03.2021. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 07.03.2023]. 2021.
41. Accord Healthcare B.V. Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions /Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2019. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 07.03.2023]. 2019.

42. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ENDOXAN 200 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg., 10 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 08.03.2023]. 2023.
43. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ENDOXAN 500 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg, 1 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 08.03.2023]. 2023.
44. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (Opdivo®). Modul 3 F Zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin [online]. Stand: 16.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1764/2016-12-16_Modul%203F_Nivolumab.pdf [Zugriff: 18.11.2022]. 2016.
45. Universitätsklinikum Heidelberg. Entgelte für Behandlungsfälle ab Aufnahmetag 01. Januar 2020 [online]. Stand: 2020. URL: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/Patienten_Info/PDF/2020-02-01_DRG_Entgelttarif_fuer_stationaere_Krankenhausleistungen_ab_01_02_2020.pdf [Zugriff: 13.03.2023]. 2020.
46. Universitätsklinikum Bonn. DRG-Entgelttarif 2023 für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG [online]. Stand: 2023. URL: https://www.ukbonn.de/site/assets/files/33471/01032023_drg_entgelttarif_ukb.pdf [Zugriff: 13.03.2023]. 2023.
47. Universitätsklinikum Erlangen. DRG-Entgelttarif und Pflegekostentarif 2022 [online]. Stand: 2022. URL: https://www.uk-erlangen.de/fileadmin/dateien/patienten/patienten_a-z/Pflegekostentarif_DRG.pdf [Zugriff: 13.03.2023]. 2022.
48. Medizinische Hochschule Hannover (MHH). DRG und PEPP Entgelt- und Behandlungskostentarif. Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 Abs. 8 KHEntgG und § 8 Abs. 5 BpflV [online]. Stand: 2023. URL: https://www.mhh.de/fileadmin/mhh/patientenportal/230104_DRG_Entgelt-_und_Behandlungskostentarif.pdf [Zugriff: 13.03.2023]. 2023.
49. Charité Berlin. Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) und der Bundespflegesatzverordnung (BpflV) sowie Unterrichtung der Patientinnen und Patienten gemäß § 8 KHEntgG / § 8 BpflV [online]. Stand: 2023. URL: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf [Zugriff: 13.03.2023]. 2023.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. Vom 16. Januar 2020 [online]. Stand: 16.01.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6289/2020-01-16_KHMe-RL_SZT-Non-Hodgin_TrG.pdf [Zugriff: 18.11.2022]. 2020.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)). [online]. Stand: 02.02.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf [Zugriff: 13.03.2023]. 2023.
52. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu FORTECORTIN 4 mg Tabletten, 100 Stück [online]. Stand: 01.03.2023. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 14.03.2023]. 2023.
53. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Stand: 2023. 2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Loncastuximab tesirin 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wurden der aktuellen Fachinformation (FI) entnommen (1):

Anwendungsgebiete

Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Dosierung und Art der Anwendung

Zynlonta darf nur unter Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der Erfahrung mit der Diagnostik und Behandlung von Krebserkrankungen hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Zynlonta beträgt 0,15 mg/kg alle 21 Tage für 2 Zyklen, gefolgt von 0,075 mg/kg alle 21 Tage für nachfolgende Zyklen, bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer nicht vertretbaren Toxizität.

Dexamethason-Prämedikation

Sofern nicht kontraindiziert, werden, um durch Pyrrolobenzodiazepin (PBD) bedingte toxische Wirkungen abzumildern, 3 Tage lang zweimal täglich per os oder intravenös 4 mg Dexamethason verabreicht, beginnend am Tag vor der Gabe von Zynlonta. Wird die Dexamethason-Prämedikation nicht am Tag vor der Zynlonta-Gabe begonnen, sollte mindestens 2 Stunden vor der Zynlonta-Gabe mit einer peroralen oder intravenösen Dexamethason-Gabe begonnen werden.

Verspätete oder ausgelassene Dosen

Wurde eine geplante Zynlonta-Dosis nicht gegeben, so ist die Dosis so bald wie möglich nachzuholen. Anschließend ist das Dosisregime so anzupassen, dass der Abstand von 21 Tagen zwischen den Dosen erhalten bleibt.

Dosismodifikationen

Tabelle 3-29 enthält Informationen zu Dosismodifikationen bei Auftreten von hämatologischen oder nicht-hämatologischen Nebenwirkungen.

Tabelle 3-29: Modifikationen der Zynlonta-Dosis bei hämatologischen oder nicht-hämatologischen Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Schweregrad	Dosismodifikation
Hämatologische Nebenwirkungen		
Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl unter $1 \times 10^9/l$	Mit der Gabe von Zynlonta warten, bis die Neutrophilenzahl wieder bei $1 \times 10^9/l$ oder darüber liegt.
Thrombozytopenie	Thrombozytenzahl unter $50.000/\mu l$	Mit der Gabe von Zynlonta warten, bis die Thrombozytenzahl wieder bei $50.000/\mu l$ oder darüber liegt.
Nicht-hämatologische Nebenwirkungen		
Ödem oder Erguss	Grad 2 oder höher	Mit der Gabe von Zynlonta warten, bis die Toxizität auf den Grad 1 oder darunter abgeklungen ist.
Andere Nebenwirkungen	Grad 3 oder höher	Mit der Gabe von Zynlonta warten, bis die Toxizität auf den Grad 1 oder darunter abgeklungen ist.

Wenn die Gabe von Zynlonta wegen einer durch Zynlonta bedingten Toxizität um mehr als 3 Wochen aufgeschoben wird, sollten die nachfolgenden Dosen um 50 % reduziert werden. Wenn nach der zweiten Dosis von 0,15 mg/kg (Zyklus 2) eine Toxizität eintritt, die eine Dosisreduktion erfordert, sollte der Patient in Zyklus 3 die Dosis von 0,075 mg/kg erhalten.

Tritt die Toxizität nach zwei wegen unerwünschter Ereignisse erfolgten Dosisreduktionen erneut auf, ist zu erwägen, die Behandlung mit Zynlonta auf Dauer abzubrechen.

Ältere Menschen

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung von Zynlonta erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Zynlonta erforderlich.

Zynlonta wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl von 15 bis 29 ml/min) nicht untersucht. Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung oder terminalen Niereninsuffizienz (mit oder ohne Hämodialyse) auf die Pharmakokinetik von Loncastuximab tesirin sind nicht bekannt. Gegebenenfalls ist eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen erforderlich, wenn diese Patienten Loncastuximab tesirin erhalten.

Für SG3199 zeigen Daten aus einem Tiermodell (Ratte) eine minimale renale Exkretion. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin \leq Obergrenze des Normbereichs [OGN] und Aspartataminotransferase [AST] $>$ OGN oder Gesamtbilirubin $>$ 1 bis $1,5 \times$ OGN und beliebige AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Zynlonta wurde bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $>1,5 \times$ OGN und beliebige AST) nicht untersucht.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zynlonta ist für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Die Infusion wird über die Dauer von 30 Minuten über einen intravenösen Zugang verabreicht.

Ein Austreten von Zynlonta in das umgebende Gewebe (Extravasation) war mit Reizung, Schwellung, Schmerzen und/oder Gewebeschädigung verbunden. Diese können schwer ausgeprägt sein. Während der Gabe des Arzneimittels sollte die Infusionsstelle auf eine mögliche subkutane Infiltration überwacht werden.

Zynlonta muss unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal und mit aseptischer Technik rekonstituiert und verdünnt werden. Es muss über ein eigenes Infusionsset, bestehend aus einem sterilen, nicht-pyrogenen In-line- oder Add-on-Filter (Porengröße von 0,2 oder 0,22 Mikrometer) mit geringer Proteinbindung und einem Infusionsschlauch, gegeben werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält eine zytotoxische Komponente, die kovalent an den monoklonalen Antikörper gebunden ist.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Erguss und Ödem

Bei mit Zynlonta behandelten Patienten wurden schwerwiegende Fälle von Erguss und Ödem beobachtet.

Die Patienten sind auf neue oder sich verstärkende Ödeme oder Ergussbildungen zu beobachten. Wenn ein Ödem oder Erguss vom Grad 2 vorliegt, soll mit der nächsten Gabe von Zynlonta gewartet werden, bis die Toxizität abklingt. Bei Patienten, bei denen Symptome eines Pleuraergusses oder Perikardergusses auftreten, wie neue oder sich verschlechternde Dyspnoe, Brustschmerz und/oder Aszites (z. B. Schwellung im Abdomen und Blähungen), ist eine diagnostische Bildgebung zu erwägen. Ein Ödem oder Erguss ist angemessen zu behandeln.

Myelosuppression

Die Behandlung mit Zynlonta kann eine schwerwiegende oder schwere Myelosuppression einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie hervorrufen.

Vor jeder Gabe von Zynlonta ist das große Blutbild (Differentialblutbild) zu kontrollieren. Wenn Zytopenien vorliegen, sind gegebenenfalls häufigere Kontrollen der Laborwerte und / oder eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Zynlonta erforderlich. Sofern geeignet, ist die prophylaktische Gabe eines Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor zu erwägen.

Infektionen

Bei mit Zynlonta behandelten Patienten wurden tödliche und schwerwiegende Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, gemeldet.

Die Patienten sind auf neue oder sich verstärkende, auf eine Infektion hinweisende Befunde und Symptome zu überwachen. Im Fall einer Infektion vom Grad 3 oder 4 sollte die Gabe von Zynlonta unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Lichtempfindlichkeitsreaktionen und Hautreaktionen

Bei mit Zynlonta behandelten Patienten wurden schwerwiegende Hautreaktionen gemeldet. In klinischen Studien mit Zynlonta wurden Hautreaktionen mit oralen und topischen Kortikosteroiden und einer antipruriginösen Therapie behandelt.

Die Patienten sind auf neue oder sich verstärkende Hautreaktionen, einschließlich Lichtempfindlichkeitsreaktionen, zu überwachen. Im Fall einer schweren (Grad 3) Hautreaktion sollte die Gabe von Zynlonta unterbrochen werden, bis die Reaktion abgeklungen ist. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Exposition gegenüber direktem natürlichem oder

künstlichem Sonnenlicht, einschließlich der Exposition durch Glasfenster, zu minimieren oder zu vermeiden. Darüber hinaus sind sie anzuhalten, die Haut durch sonnendichte Kleidung und/oder Sonnenschutzmittel vor Sonneneinstrahlung zu schützen. Bei Auftreten einer Hautreaktion oder eines Hautausschlags ist gegebenenfalls ein Hautarzt aufzusuchen.

Embryofetale Toxizität

Da Zynlonta eine genotoxische Komponente (SG3199) beinhaltet, welche Zellen beeinflusst, die sich aktiv teilen, kann es bei der Gabe an eine Schwangere den Embryo oder Feten schädigen.

Schwangere sind auf das potenzielle Risiko für den Fötus aufzuklären.

Frauen, die schwanger werden können, sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Zynlonta und für die Dauer von 10 Monaten nach der letzten Dosis eine effektive Schwangerschaftsverhütung durchführen müssen. Männer mit Partnerinnen, die schwanger werden können, sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Zynlonta und für die Dauer von 7 Monaten nach der letzten Dosis eine effektive Schwangerschaftsverhütung durchführen müssen.

Fertilität

In nicht-klinischen Studien war Loncastuximab tesirin mit toxischen Wirkungen auf die Hoden verbunden. Entsprechend kann es bei Männern die reproduktive Funktion und die Fertilität beeinträchtigen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien mit Loncastuximab tesirin, freiem Tesirin, SG3199 und zugehörigen Metaboliten zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt.

Es werden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen erwartet.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen, die schwanger werden können/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen

Frauen, die schwanger werden können, sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Zynlonta und für die Dauer von 10 Monaten nach der letzten Dosis eine effektive Schwangerschaftsverhütung durchführen müssen.

Männer

Da das Arzneimittel ein genotoxisches Potential hat, sind Männer mit Partnerinnen, die schwanger werden können, darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Zynlonta und für die Dauer von 7 Monaten nach der letzten Dosis eine effektive Schwangerschaftsverhütung durchführen müssen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Loncastuximab tesirin bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit Loncastuximab tesirin durchgeführt. Da Zynlonta eine genotoxische Komponente (SG3199) beinhaltet und sich aktiv teilende Zellen beeinflusst, kann es bei Gabe an eine Schwangere den Embryo oder Feten schädigen. Die Anwendung von Zynlonta während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Frau überwiegt das potenzielle Risiko für den Feten. Zynlonta wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Vor Beginn der Behandlung mit Zynlonta sollte ein Schwangerschaftstest erfolgen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Auftreten von Loncastuximab tesirin oder SG3199 in der menschlichen Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder die Milchbildung vor. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Zynlonta und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Auf Grundlage der Ergebnisse von tierexperimentellen Studien kann Loncastuximab tesirin bei Männern die Fertilität beeinträchtigen. Daher sind Männer, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, über die Möglichkeit aufzuklären, vor Behandlungsbeginn Samenproben zu konservieren und in einer Samenbank aufbewahren zu lassen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zynlonta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings wurde bei mit Loncastuximab tesirin behandelten Patienten über Ermüdung (Fatigue) berichtet, was beim Führen eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen ist.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten unter Loncastuximab tesirin gemeldeten Nebenwirkungen waren γ -Glutamyltransferase erhöht (35,8 %), Neutropenie (34,9 %), Ermüdung (30,2 %), Anämie (28,8 %), Thrombozytopenie (28,4 %), Übelkeit (26,5 %), periphere Ödeme (23,3 %) und Ausschlag (20,0 %). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) waren Neutropenie (24,2 %), γ -Glutamyltransferase erhöht (17,2 %), Thrombozytopenie (15,8 %), Anämie (11,6 %) und Infektionen (9,8 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren febrile Neutropenie (3,3 %) und Abdominalschmerz, Dyspnoe und Pleuraerguss (jeweils 1,9 %). Lungeninfektionen wurden als mit einem tödlichen Verlauf assoziierte Nebenwirkung identifiziert (0,5 %).

Die häufigsten zu einem Abbruch der Behandlung führenden Nebenwirkungen waren γ -Glutamyltransferase erhöht (8,8 %), periphere Ödeme (2,8 %), Thrombozytopenie (1,9 %), Pleura- und Perikarderguss (jeweils 1,4 %).

Die Häufigkeit einer Dosismodifikation oder Unterbrechung der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen betrug 47,4 %. Die häufigste zu einer Dosisreduktion führende Nebenwirkung war γ -Glutamyltransferase erhöht (3,3 %) und die häufigsten zu einem Aufschub der nächsten Dosis führenden Nebenwirkungen waren γ -Glutamyltransferase erhöht (17,7 %), Neutropenie (11,2 %) und Thrombozytopenie (7,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen basieren auf 215 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die in zwei Monotherapie-Studien Zynlonta als Einzelsubstanz in Form einer intravenösen Infusion in der empfohlenen Anfangsdosis (0,15 mg/kg) erhielten. Von diesen nahmen 145 Patienten an der Phase-II-Zulassungsstudie LOTIS-2 (ADCT-402-201) und 70 Patienten an der Phase-I-Studie (ADCT-402-101) teil. Die Dauer der Exposition gegenüber Zynlonta betrug bei diesen Patienten im Median 45 Tage (Spannweite: 1 bis 569 Tage).

Sofern nichts anderes angegeben ist, beruhen die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf den Häufigkeiten aller Nebenwirkungen in den klinischen Studien, wobei ein Teil der Nebenwirkungen andere Ursachen als das Arzneimittel haben kann, wie z. B. die Erkrankung, andere Arzneimittel oder nicht damit zusammenhängende Ursachen.

Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeitskategorie angegeben: sehr häufig ($\geq 1 / 10$), häufig ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$), gelegentlich ($\geq 1 / 1.000$, $< 1 / 100$), selten ($\geq 1 / 10.000$, $< 1 / 1.000$) und sehr selten ($< 1 / 10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-30: Bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL unter Zynlonta gemeldete Nebenwirkungen

MedDRA-SOC	Nebenwirkungen		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie ^a (schließt Lungeninfektion ein) Infektion der oberen Atemwege Infektion der unteren Atemwege	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Neutropenie Thrombozytopenie	Febrile Neutropenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Flüssigkeitsretention	Überwässerung

MedDRA-SOC	Nebenwirkungen		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		Lethargie	
Herzerkrankungen		Perikarderguss	Perikarditis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pleuraerguss Dyspnoe ^b		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz ^c Diarrhoe Übelkeit, Erbrechen Obstipation	Aszites	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag Pruritus Erythem	Lichtempfindlichkeitsreaktion Makulo-papulöser Ausschlag Hauthyperpigmentierung Juckender Ausschlag Schwellendes Gesicht Bullöse Dermatitis	Pustulöser Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Nackenschmerzen Schmerzen in einer Extremität Rückenschmerzen Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems Myalgie Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	Muskuloskeletale Beschwerden Gliederbeschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem Ermüdung (Fatigue)	Gesichtsödem Asthenie Periphere Schwellung Schwellung Thoraxschmerz nicht-kardialen Ursprungs	Generalisiertes Ödem Ödem
Untersuchungen	γ -Glutamyltransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht Alaninaminotransferase erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht		

a: Im Zusammenhang stehende Nebenwirkungen vom Grad 5.

b: Dyspnoe schließt Dyspnoe und Belastungsdyspnoe ein.

c: Abdominalschmerz schließt Abdominalschmerz, Abdominale Beschwerden, Schmerzen Unterbauch und Schmerzen Oberbauch ein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erguss und Ödem

Bei mit Zynlonta behandelten Patienten traten schwerwiegende Fälle von Erguss und Ödem auf. Bei 5,6 % der Patienten waren ein Ödem und Erguss vom Grad ≥ 3 , bei 1,4 % der Patienten ein Perikarderguss vom Grad 3 oder 4, bei 2,8 % der Patienten ein Pleuraerguss vom Grad 3, bei jeweils 1,4 % der Patienten ein peripheres Ödem oder ein Aszites vom Grad 3 und bei 0,5 % der Patienten eine periphere Schwellung vom Grad 3 zu verzeichnen. Bei 5,1 % der Patienten führte ein Erguss oder Ödem zum Abbruch der Behandlung. Es gab keine Todesfälle infolge eines Ergusses oder Ödems. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ergusses oder Ödems vom Grad ≥ 3 betrug 115 Tage bzw. 101 Tage.

Myelosuppression

Die Behandlung mit Zynlonta kann eine schwere Myelosuppression hervorrufen. Bei 24,2 % der Patienten kam es zu einer Neutropenie vom Grad 3 oder 4, bei 15,8 % zu einer Thrombozytopenie vom Grad 3 oder 4 und bei 11,6 % zu einer Anämie vom Grad 3 oder 4. Eine febrile Neutropenie trat bei 3,3 % der Patienten auf. Bei 1,9 % und 0,5 % der Patienten führte eine Thrombozytopenie bzw. Neutropenie zum Abbruch der Behandlung. Kein Patient brach die Behandlung wegen einer Anämie ab. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Grad 3 oder 4 Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie betrug 36,0 Tage, 28,5 Tage bzw. 22,0 Tage.

Infektionen

Bei mit Zynlonta behandelten Patienten traten tödliche und schwerwiegende Infektionen auf, einschließlich opportunistischer Infektionen. Infektionen des Grades ≥ 3 traten bei 9,8 % der Patienten auf, wobei bei 0,5 % der Patienten eine tödliche Infektion auftrat. Bei 0,9 % der Patienten führte eine Infektion zum Abbruch der Behandlung.

Hautreaktionen

Bei mit Zynlonta behandelten Patienten traten schwere Hautreaktionen auf. Bei 3,7 % der Patienten traten Hautreaktionen vom Grad 3 auf. Dazu gehörten Lichtempfindlichkeitsreaktion (1,4 %), Ausschlag (0,9 %), Ausschlag pustulös (0,5 %), Ausschlag makulo-papulös (0,5 %) und Erythem (0,5 %). Es gab keine Grad 4 oder Grad 5 Hautreaktionen. Drei (3) Patienten (1,4 %) brachen die Behandlung mit Zynlonta wegen einer Grad 1–2 Hautreaktion ab. Kein Patient brach die Behandlung mit Zynlonta wegen einer schweren Hautreaktion ab. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Grad 3 Lichtempfindlichkeitsreaktion betrug 32,0 Tage und die mediane Zeit bis zum Auftreten einer anderen Grad 3 Hautreaktion betrug 56,0 Tage.

Bei mit Zynlonta behandelten Patienten wurden schwerwiegende Hautreaktionen gemeldet. In klinischen Studien mit Zynlonta wurden Hautreaktionen mit oralen und topischen Kortikosteroiden und einer antipruriginösen Therapie behandelt.

Leberfunktionstests

Abnormale Leberfunktionstests des Schweregrads ≥ 3 waren bei 19,5 % der Patienten zu verzeichnen, wobei 17,2 % der Patienten eine Grad 3 oder 4 Erhöhung der γ -Glutamyltransferase (GGT) hatten. Eine erhöhte GGT führte bei 17,7 % der Patienten zu einer Dosisverzögerung, bei 3,3 % der Patienten zu einer Dosisreduktion und bei 8,8 % der Patienten zum Behandlungsabbruch. Eine erhöhte Alaninaminotransferase vom Grad 3 wurde bei 2,8 % der Patienten, eine erhöhte alkalische Phosphatase im Blut bei 1,4 % und eine erhöhte Aspartataminotransferase bei 0,9 % der Patienten festgestellt. Erhöhte Bilirubinwerte im Blut wurden bei 2,8 % der Patienten festgestellt, wobei bei 1,4 % der Patienten ein Grad 3 auftrat.

Erfahrungen nach der Zulassung

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden aus den Postmarketing-Berichten zu Zynlonta identifiziert. Da diese Reaktionen freiwillig von einer Population unbekannter Größe gemeldet werden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig zu bestimmen oder einen Kausalzusammenhang mit der Exposition herzustellen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Teleangiektasie, Blase, vesikulärer Ausschlag (Häufigkeit nicht bekannt).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0 Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

Österreich

dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5 1200 Wien Österreich Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at>

anzuzeigen.

Überdosierung

Die symptomatische Behandlung und supportive Maßnahmen sollten zur Behandlung von Toxizitäten angewandt werden.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die nachfolgende Information sind im Anhang II Abschnitt B und C der Produktinformation (Stand: 22.03.2023) zu Loncastuximab tesirin enthalten (2):

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates [EURD]-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Für Loncastuximab tesirin wurde kein Annex IV im Rahmen des EPAR erstellt.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben wurden dem Bewertungsbericht des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) und EU Risk Management Plan (RMP) entnommen (3, 4).

Tabelle 3-31: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Bedeutende identifizierte Risiken	Phototoxizität Ödem und Erguss
Bedeutende potenzielle Risiken	Embryofetale Toxizität
Fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Tabelle 3-32: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind				
Keine				
Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen				
Studie ADCT-402-201 Eine offene einarmige Phase-2-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Loncastuximab tesirin bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) Laufend	Bewertung der Wirksamkeit von Loncastuximab-tesirin bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL. <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Loncastuximab tesirin • Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Loncastuximab tesirin • Charakterisierung des pharmakokinetischen (PK) Profils von Loncastuximab tesirin • Bewertung der Immunogenität von Loncastuximab tesirin • Bewertung der Auswirkungen einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität 	Das Gesamtsicherheitsprofil (einschließlich Phototoxizität und Ödeme und Ergüsse) von Loncastuximab tesirin, wie im endgültigen CSR dargestellt	Finalisierung des Protokolls	März 2018
			Beendigung der Studie	August 2022
			Einreichung des Studienberichts	Dezember 2023

Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Studie zu Leberfunktionsstörungen Eine offene, nicht randomisierte Dosisescalationsstudie, um die Anwendung an Patienten mit mittelschweren und schweren Leberfunktionsstörungen zu untersuchen. Geplant	Bestimmung eines sicheren und angemessenen Dosierungsschemas von Loncastximab tesirin bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung.	Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung	Finalisierung des Protokolls	September 2022
			Einreichung des Protokolls	1 Monat nach der Entscheidung der Europäischen Kommission
			Beendigung der Studie	Dezember 2026
			Einreichung des Studienberichts	Juni 2027
CSR: Klinischer Studienbericht; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; PK: Pharmakokinetisch				

Tabelle 3-33: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Phototoxizität (Bedeutendes identifiziertes Risiko)</p>	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Nebenwirkungen. • Abschnitt 4 der Packungsbeilage: Nebenwirkungen. • Warnung vor schwerwiegenden / schweren Hautreaktionen (Grad 3), einschließlich photosensitiven Reaktionen; siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.8. • Warnung, dass bei Javaneraffen schwarze Hautflecken beobachtet wurden, die möglicherweise mit Phototoxizität in Verbindung stehen und nach einer 12-wöchigen behandlungsfreien Phase noch vorhanden waren; siehe Fachinformation Abschnitt 5.3. • Warnung vor erhöhtem Risiko für Verbrennungen oder schwerem Sonnenbrand; siehe Packungsbeilage Abschnitt 2. <p><u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung zur Überwachung von Patienten auf neue oder sich verschlechternde Hautreaktionen, einschließlich photosensitiven Reaktionen. Bei Auftreten einer Hautreaktion oder eines Hautausschlags sollte ein Dermatologe konsultiert werden. Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4. • Empfehlung Zynlonta bei schweren Hautreaktionen (Grad ≥ 3) bis zum Abklingen (Grad ≤ 1) abzusetzen; siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4. • Empfehlung Patienten anzuweisen, die Exposition gegenüber direktem natürlichem oder künstlichem Sonnenlicht, einschließlich der Exposition durch Glasfenster, zu reduzieren oder ganz zu vermeiden. Die Haut ist durch das Tragen von Sonnenschutzkleidung und/oder die Verwendung von Sonnenschutzmitteln vor der Sonnenexposition zu schützen. Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4. • Warnhinweis für Patienten im Falle neuer oder sich verschlechternder Hautreaktionen – einschließlich Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht, Hautausschlag, Abschälen, Rötung oder Reizung der Haut – ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal aufzusuchen; siehe Packungsbeilage Abschnitt 2. • Warnhinweis für Patienten Sonnenschutzmittel zu verwenden und angemessene Kleidung zu tragen, um Sonnenbrand zu vermeiden; siehe Packungsbeilage Abschnitt 2. 	<p>Ausschließliche Verschreibung durch den Facharzt</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Ödem und Erguss (Bedeutendes identifiziertes Risiko)	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.8 der Fachinformation: Nebenwirkungen. • Abschnitt 4 der Packungsbeilage: Nebenwirkungen. • Warnung vor schwerwiegenden Ödemen und Ergüssen; siehe Fachinformation Abschnitte 4.4. • Warnung vor Flüssigkeitsretention; siehe Packungsbeilage Abschnitt 2. <u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung zur Überwachung von Patienten auf neue oder sich verschlechternde Ödeme oder Ergüsse; siehe Fachinformation Abschnitt 4.4. • Empfehlungen zur Behandlungsunterbrechung bei Ödemen und Ergüssen Grad ≥ 2 bis die Toxizität abklingt; siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4. • Anweisungen für Patienten im Falle jeglicher Symptome einer Flüssigkeitsretention ihren Arzt zu informieren; siehe Packungsbeilage Abschnitt 2. 	Ausschließliche Verschreibung durch den Facharzt
Embryofetale Toxizität (Bedeutendes potenzielles Risiko)	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Warnung vor embryo-fötalen Schäden bei Schwangeren; siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.6. • Warnung, dass Zynlonta einem ungeborenen Kind schaden kann; siehe Packungsbeilage Abschnitt 2. <u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung von einer Behandlung mit Zynlonta während der Schwangerschaft abzuraten, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Frau überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus; siehe Fachinformation Abschnitt 4.6. • Empfehlung vor Beginn der Behandlung mit Zynlonta einen Schwangerschaftstest durchzuführen; siehe Fachinformation Abschnitt 4.6. • Empfehlung Frauen auf das Risiko für den Fötus hinzuweisen und ihnen anzuraten eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden; siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.6. • Empfehlung Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter anzuraten wirksame Methoden zur Schwangerschaftsverhütung anzuwenden; siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.6. • Warnhinweis für Frauen im Falle einer neuen oder geplanten Schwangerschaft ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal zu konsultieren; siehe Packungsbeilage Abschnitt 2. • Warnhinweis für Frauen im gebärfähigen Alter und 	Ausschließliche Verschreibung durch den Facharzt

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter während und nach der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden; siehe Packungsbeilage Abschnitt 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnhinweis für Frauen während der Behandlung mit Zynlonta nicht schwanger zu werden und im Falle einer Schwangerschaft sofort ihren Arzt zu konsultieren; siehe Packungsbeilage Abschnitt 2. 	
<p>Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Fehlende Informationen)</p>	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Informationen, dass Zynlonta bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 x ULN und beliebiger AST-Wert) nicht untersucht wurde. • Abschnitt 5.2 der Fachinformation: Informationen, dass eine leichte Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 x ULN und beliebige AST) die Exposition gegenüber unkonjugiertem SG3199 ohne klinisch signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Loncastuximab tesirin erhöhen kann. • Abschnitt 2 der Packungsbeilage: Warnhinweis für Patienten mit Leberproblemen mit ihrem Arzt oder dem medizinischem Fachpersonal zu sprechen, bevor Zynlonta verabreicht wird. <p><u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung zur Überwachung auf Nebenwirkungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung; siehe Fachinformation Abschnitt 4.2. 	<p>Ausschließliche Verschreibung durch den Facharzt</p>
<p>Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Fehlende Informationen)</p>	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der Fachinformation: Information, dass Zynlonta bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL 15 bis 29 ml/min) nicht untersucht wurde und dass die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung und einer Nierenerkrankung im Endstadium mit oder ohne Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Loncastuximab tesirin nicht bekannt sind. • Abschnitt 5.2 der Fachinformation: Information, dass kein signifikanter Unterschied in der Clearance von Loncastuximab tesirin bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL 30 bis < 90 ml/min unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Gleichung) verglichen zu Patienten mit normaler Nierenfunktion identifiziert wurde. • Abschnitt 5.3 der Fachinformation: Warnung, dass die intravenöse Verabreichung von Loncastuximab tesirin in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an Javaneraffen 	<p>Ausschließliche Verschreibung durch den Facharzt</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>mit Nierentoxizität verbunden war, einschließlich erhöhtem Nierengewicht und Nephropathie mit variabler reversibler Entzündung und Fibrose.</p> <p><u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung zur zusätzlichen Überwachung auf Nebenwirkungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung; siehe Fachinformation Abschnitt 4.2. 	
ULN: Upper Limit of Normal; AST: Aspartat-Aminotransferase, CrCl: Creatinine clearance.		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Fachinformation von Loncastuximab tesirin (Zynlonta[®]) (1), der Produktinformation (2) sowie dem EU Risk Management Plan (RMP) (3) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. [online]. Stand: 03.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 31.03.2023]. 2023.
2. Swedish Orphan Biovitrum AB. Zynlonta: EPAR Produktinformation - ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. [online]. Stand: 22.03.2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynlonta-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 27.03.2023]. 2023.
3. ADC Therapeutics. EU Risk Management Plan for Zynlonta[®] (Loncastuximab tesirine). Version 1.0 [online]. Stand: 26.01.2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/zynlonta-epar-risk-management-plan_en.pdf [Zugriff: 27.03.2023]. 2023.
4. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report - Zynlonta. EMA/CHMP/625745/2022. Stand: 15.09.2022. 2022.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung Nebenwirkungen	Seite 1, Abschnitt 4.2 (Nierenfunktionsstörung) „Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung oder terminalen Niereninsuffizienz (mit oder ohne Hämodialyse) auf die Pharmakokinetik von Loncastuximab tesirin sind nicht bekannt. Gegebenenfalls ist eine zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen erforderlich, wenn diese Patienten Loncastuximab tesirin erhalten.“	nein
2	Überwachung Nebenwirkungen	Seite 1, Abschnitt 4.2 (Leberfunktionsstörung) „Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.“	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Überwachung Infusionsstelle	Seite 1, Abschnitt 4.2 (Art der Anwendung) „Während der Gabe des Arzneimittels sollte die Infusionsstelle auf eine mögliche subkutane Infiltration überwacht werden.“	nein
4	Rekonstitution	Seite 1, Abschnitt 4.2 (Art der Anwendung) „Zynlonta muss unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal und mit aseptischer Technik rekonstituiert und verdünnt werden.“	ja
5	Diagnostik	Seite 2, Abschnitt 4.4 (Erguss und Ödem) „Bei Patienten, bei denen Symptome eines Pleuraergusses oder Perikardergusses auftreten, wie neue oder sich verschlechternde Dyspnoe, Burstschmerz und / oder Aszites (z. B. Schwellung im Abdomen und Blähungen), ist eine diagnostische Bildgebung zu erwägen.“	nein
6	Blutbild	Seite 2, Abschnitt 4.4 (Myelosuppression) „Vor jeder Gabe von Zynlonta ist das große Blutbild (Differentialblutbild) zu kontrollieren.“	ja
7	Unterbrechung der Medikation	Seite 2, Abschnitt 4.4 (Infektionen) „Im Fall einer Infektion vom Grad 3 oder 4 sollte die Gabe von Zynlonta unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.“	nein
8	Unterbrechung der Medikation	Seite 2, Abschnitt 4.4 (Myelosuppression) „Wenn Zytopenien vorliegen, sind gegebenenfalls häufigere Kontrollen der Laborwerte und / oder eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Zynlonta erforderlich. Sofern geeignet, ist die prophylaktische Gabe eines Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor zu erwägen (siehe Abschnitt 4.2).“	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
9	Unterbrechung der Medikation	Seite 2, Abschnitt 4.4 (Lichtempfindlichkeitsreaktionen und Hautreaktionen) „Im Fall einer schweren (Grad 3) Hautreaktion sollte die Gabe von Zynlonta unterbrochen werden, bis die Reaktion abgeklungen ist.“	nein
10	Überprüfung Schwangerschaft	Seite 2, Abschnitt 4.6 (Schwangerschaft) „Vor Beginn der Behandlung mit Zynlonta sollte ein Schwangerschaftstest erfolgen.“	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Zur Ermittlung aller ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind, wurde die Fachinformation (Stand: 03.2023) von Loncastuximab tesirin (Zynlonta[®]) herangezogen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Keine der aufgeführten ärztlichen Leistungen ist bisher nicht oder nicht vollständig im EBM abgebildet bzw. erfordert eine spezifische EBM-Ziffer.

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

Es wurde der EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand vom 1. Quartal 2023 verwendet (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte

Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. [online]. Stand: 03.2023. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 31.03.2023]. 2023.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2023 [online]. Stand: 01.03.2023. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2023.pdf [Zugriff: 13.03.2023]. 2023.