

# Loncastuximab tesirin (DLBCL und HGBL)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-45

Version: 1.0

Stand: 11.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1613

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Loncastuximab tesirin (DLBCL und HGBL) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

15.05.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-45

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

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

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Teresa Labahn
- Benjamin Becker
- Reza Fathollah-Nejad
- Simone Heß
- Lisa Junge
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Veronika Schneck

### **Schlagwörter**

Loncastuximab Tesirin, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Lymphom – B-Zell-, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Loncastuximab Tesirine, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Lymphoma – B-Cell, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Loncastuximab tesirin 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  $\geq 2$  systemischen Behandlungslinien.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Loncastuximab tesirin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

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

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

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

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

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

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



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

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

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

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.15</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.16</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.18</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.19</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.20</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin .....	I.5
Tabelle 3: Loncastuximab tesirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin .....	I.10
Tabelle 5: Loncastuximab tesirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BCL2	B-Zell-Lymphom 2
BCL6	B-Zell-Lymphom 6
CAR-T-Zellen	chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MYC	Myelocytomatose-Onkogen
NOS	nicht anderweitig spezifiziert
PMBCL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Loncastuximab tesirin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) bei Erwachsenen nach  $\geq 2$  systemischen Behandlungslinien.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c</sup> unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tisagenlecleucel<sup>d</sup></li> <li>▪ Axicabtagen-Ciloleucel<sup>d</sup></li> <li>▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</li> <li>▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</li> </ul>
2	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CEOP</li> <li>▪ dosisadjustiertes EPOCH</li> <li>▪ Polatumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab<sup>d</sup></li> <li>▪ Tafasitamab + Lenalidomid<sup>d</sup></li> <li>▪ Monotherapie Pixantron</li> <li>▪ Bestrahlung</li> <li>▪ Best-Supportive-Care</li> </ul>

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach mindestens 2 Vortherapien sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Die Zulassungen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel beziehen sich ausschließlich auf das DLBCL bzw. das PMBCL (Zulassung zwischen 2018 und 2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vorher wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass zum Zeitpunkt der Zulassung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel das HGBL nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht.</p> <p>BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BCL6: B-Zell-Lymphom 6; BSG: Bundessozialgericht; CAR-T-Zellen: chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; MYC: Myelocytomatose-Onkogen; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Der G-BA weist im Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach mindestens 2 Vortherapien sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des

Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht kommen.

Abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend Tabelle 2 benennt der pU in Modul 3 A des Dossiers für die gesamte Zulassungspopulation, das heißt ohne Differenzierung zwischen den beiden Fragestellungen, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands mit den Komparatoren Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen(CAR-T)-Therapie (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel), allogene Stammzelltransplantation, autologe Stammzelltransplantation, Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Da für keine der beiden vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

### **Ergebnisse**

Es wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU hat gegenüber seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls keine RCT identifiziert. Unter den weiteren Untersuchungen identifiziert der pU für Loncastuximab tesirin die 1-armige Studie LOTIS-2 (ADCT-402-201) und zieht diese zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die Studie LOTIS-2 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als 1-armige Studie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Darüber hinaus führt der pU keine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

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



**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

Tabelle 3: Loncastuximab tesirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c</sup> unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tisagenlecleucel<sup>d</sup></li> <li>▪ Axicabtagen-Ciloleucel<sup>d</sup></li> <li>▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</li> <li>▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CEOP</li> <li>▪ dosisadjustiertes EPOCH</li> <li>▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab<sup>d</sup></li> <li>▪ Tafasitamab + Lenalidomid<sup>d</sup></li> <li>▪ Monotherapie Pixantron</li> <li>▪ Bestrahlung</li> <li>▪ Best-Supportive-Care</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach mindestens 2 Vortherapien sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p>			

Tabelle 3: Loncastuximab tesirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens  
 (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>d. Die Zulassungen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel beziehen sich ausschließlich auf das DLBCL bzw. das PMBCL (Zulassung zwischen 2018 und 2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vorher wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass zum Zeitpunkt der Zulassung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel das HGBL nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht.</p> <p>BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BCL6: B-Zell-Lymphom 6; BSG: Bundessozialgericht; CAR-T-Zellen: chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; MYC: Myelocytomatose-Onkogen; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) bei Erwachsenen nach  $\geq 2$  systemischen Behandlungslinien.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c</sup> unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tisagenlecleucel<sup>d</sup></li> <li>▪ Axicabtagen-Ciloleucel<sup>d</sup></li> <li>▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</li> <li>▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</li> </ul>
2	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CEOP</li> <li>▪ dosisadjustiertes EPOCH</li> <li>▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab<sup>d</sup></li> <li>▪ Tafasitamab + Lenalidomid<sup>d</sup></li> <li>▪ Monotherapie Pixantron</li> <li>▪ Bestrahlung</li> <li>▪ Best-Supportive-Care</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach mindestens 2 Vortherapien sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p>		

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<p>c. Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Die Zulassungen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel beziehen sich ausschließlich auf das DLBCL bzw. das PMBCL (Zulassung zwischen 2018 und 2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 [2] wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vorher wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass zum Zeitpunkt der Zulassung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel das HGBL nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht.</p> <p>BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BCL6: B-Zell-Lymphom 6; BSG: Bundessozialgericht; CAR-T-Zellen: chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; MYC: Myelocytomatose-Onkogen; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Der G-BA weist im Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach mindestens 2 Vortherapien sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht kommen.

Abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend Tabelle 4 benennt der pU in Modul 3 A des Dossiers für die gesamte Zulassungspopulation, das heißt ohne Differenzierung zwischen den beiden Fragestellungen, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands mit den Komparatoren Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen(CAR-T)-Therapie (Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel), allogene Stammzelltransplantation, autologe Stammzelltransplantation, Polatuzumab Vedotin +

Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Da für keine der beiden vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

### **I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Loncastuximab tesirin (Stand zum 06.03.2023)
- bibliografische Recherche zu Loncastuximab tesirin (letzte Suche am 06.03.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Loncastuximab tesirin (letzte Suche am 06.03.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Loncastuximab tesirin (letzte Suche am 06.03.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Loncastuximab tesirin (letzte Suche am 23.05.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

#### **Direkter Vergleich**

Es wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

#### **Weitere Untersuchungen**

Da der pU auch keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Loncastuximab tesirin durch und legt im Dossier Daten zur 1-armigen Studie LOTIS-2 (ADCT-402-201) [3] vor. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU unter weitere Untersuchungen vorgelegten Daten aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Dies wird im Folgenden erläutert.

#### **Studie LOTIS-2**

Die Studie LOTIS-2 ist eine 1-armige Studie zur Behandlung mit Loncastuximab tesirin, in die Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem nicht anderweitig spezifiziertem (NOS) DLBCL, HGBL mit Myelocytomatose-Onkogen(MYC)- und B-Zell-Lymphom(BCL)2- und / oder BCL6-Rearrangements und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2016 für lymphatische Neoplasien [4]

eingeschlossen wurden. Es wurden insgesamt 145 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, darunter 127 (87,6 %) mit DLBCL, 11 (7,6 %) mit HGBl und 7 (4,8 %) mit PMBCL, wobei letzteres nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Loncastuximab tesirin umfasst ist. Alle Patientinnen und Patienten mussten bereits  $\geq 2$  Linien einer systemischen Therapie erhalten haben und eine messbare Erkrankung gemäß der Lugano-Klassifikation 2014 [5] aufweisen.

Die Behandlung mit Loncastuximab tesirin entsprach grundsätzlich den Angaben in der Fachinformation [6]. Neben der zugelassenen Formulierung (Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) wurde ein Teil der Patientinnen und Patienten mit einer flüssigen Formulierung behandelt. Insgesamt erhielten letztere Formulierung 35 der 145 Patientinnen und Patienten (24,1 %).

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechratenrate (ORR) gemäß der Lugano-Klassifikation 2014 [5]. Sekundäre Endpunkte beinhalten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers erfolgten für die Studie LOTIS-2 5 Datenschnitte: der 1. Datenschnitt am 06.04.2020 (Einreichung zur Zulassung bei der Food and Drug Administration [FDA]); der 2. Datenschnitt am 06.08.2020 (120 Tage Sicherheitsnachbeobachtung für die Zulassung bei der FDA); der 3. Datenschnitt am 01.03.2021 (Einreichung zur Zulassung bei der European Medicines Agency); der 4. Datenschnitt am 01.03.2022 (interner Datenschnitt), und der 5. Datenschnitt am 15.09.2022 (finale Analyse zum Gesamtüberleben). Der pU legt in Modul 4 A die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sowohl für den 1. als auch den 3. Datenschnitt vor, sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 5. Datenschnitt.

### ***Vorgehen des pU***

Auf Basis seiner Informationsbeschaffung stuft der pU die 1-armige Studie LOTIS-2 als bestverfügbare Evidenz ein. Zwar beschreibt der pU, dass für 1-armige Studien aufgrund des fehlenden Nachweises gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie üblicherweise kein Zusatznutzen ableitbar sei – leitet jedoch in der Gesamtschau auf Basis des 3. Datenschnitts (und für den Endpunkt Gesamtüberleben ergänzend auf Basis des 5. Datenschnitts) der Studie LOTIS-2 für Loncastuximab tesirin aufgrund der Adressierung eines hohen therapeutischen Bedarfs sowie klinischer und therapeutischer Vorteile einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

### ***Vorgelegte Daten für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet***

Die Studie LOTIS-2 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als 1-armige Studie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Somit liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Loncastuximab tesirin als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL und HGBL bei Erwachsenen nach  $\geq 2$  systemischen Behandlungslinien liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Loncastuximab tesirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.



## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Loncastuximab tesirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>c</sup> unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tisagenlecleucel<sup>d</sup></li> <li>▪ Axicabtagen-Ciloleucel<sup>d</sup></li> <li>▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</li> <li>▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CEOP</li> <li>▪ dosisadjustiertes EPOCH</li> <li>▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab<sup>d</sup></li> <li>▪ Tafasitamab + Lenalidomid<sup>d</sup></li> <li>▪ Monotherapie Pixantron</li> <li>▪ Bestrahlung</li> <li>▪ Best-Supportive-Care</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach mindestens 2 Vortherapien sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Bei der Auswahl der Therapieoptionen aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p>			

Tabelle 5: Loncastuximab tesirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens  
 (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>d. Die Zulassungen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel beziehen sich ausschließlich auf das DLBCL bzw. das PMBCL (Zulassung zwischen 2018 und 2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 [2] wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vorher wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass zum Zeitpunkt der Zulassung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel das HGBL nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht.</p> <p>BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BCL6: B-Zell-Lymphom 6; BSG: Bundessozialgericht; CAR-T-Zellen: chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; MYC: Myelocytomatose-Onkogen; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die gesamte Zulassungspopulation von Loncastuximab tesirin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
3. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00139-X](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00139-X).
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375-2390. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF 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. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
6. Sobi. Zynlonta 10 mg; Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 13.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Loncastuximab tesirin**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
loncastuximab tesirine OR ADCT-402

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
loncastuximab tesirine* OR ADCT-402 OR ADCT402 OR (ADCT 402)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
loncastuximab tesirine OR ADCT-402 OR ADCT402 OR ADCT 402

## **I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Loncastuximab tesirin (Zynlonta®) sind in der Fachinformation sowie im Risk-Management-Plan (RMP) beschrieben.*

### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

*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.*

*Sofern nicht kontraindiziert, werden, um durch Pyrrolbenzodiazepin (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.*

*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.*

*Für hämatologische (Neutropenie, Thrombozytopenie) sowie nicht-hämatologische (Ödem und Erguss, andere Nebenwirkungen) Nebenwirkungen sind spezifische Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, -reduktion und Absetzen definiert.*

### **Besondere Patientengruppen**

*Bei Patienten  $\geq 65$  Jahren, mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Zynlonta® erforderlich.*

*Zynlonta® wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [Creatinine-Clearance, 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.*

*Zynlonta® wurde bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin  $>1,5 \times$  obere Grenze des Normalbereichs [OGN] und beliebige Aspartat-Aminotransferase [AST]) nicht untersucht. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.*

### **Gegenanzeigen und Warnhinweise**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile.*

*Weitere besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bestehen bezüglich Rückverfolgbarkeit, Erguss und Ödem, Myelosuppression, Infektionen, Lichtempfindlichkeitsreaktionen und Hautreaktionen, Embryofetale Toxizität und Fertilität. Weiterhin sind gesonderte Hinweise zur Schwangerschaft und Stillzeit zu beachten.*

*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.*

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

### **Pharmakovigilanz**

*Die im RMP dargelegten Verpflichtungen stellen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung sowie eine permanente Kontrolle während der Vermarktung sicher und sind hinsichtlich Risikominimierung alle als routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten einzustufen.“*

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

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.8
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.23</b>



## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.8
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.17

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
BCL2	B-Zell Lymphom 2
BCL6	B-Zell Lymphom 6
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CEOP	Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLBCL	Diffuse large B-cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPOCH	Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison
FL3B	follikuläres Lymphom Grad 3B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HGBL	High-grade B-cell Lymphoma (hochmalignes B-Zell-Lymphom)
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HLA	humanes Leukozytenantigen
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LDC	Lymphozytendepletion
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid
MYC	Myelocytomatose-Onkogen
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PMBCL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und das hochmaligne B-Zell-Lymphom (HGBl) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Loncastuximab tesirin [1] als Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBl nach  $\geq 2$  systemischen Behandlungslinien.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBl nach  $\geq 2$  Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt
- Fragestellung 2: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBl nach  $\geq 2$  Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt

Diese Unterteilung erfolgte nach Einreichung des Dossiers, sodass in Modul 3 A Angaben für die gesamte Zielpopulation vorliegen und keine Angaben je Fragestellung.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht angesichts des beträchtlichen Anteils an Patientinnen und Patienten, bei denen die Krankheit nach einer Behandlung mit den derzeit zugelassenen Therapien erneut auftritt, nach wie vor ein ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer sicheren, wirksamen und gut zugänglichen Behandlung für das rezidivierte oder refraktäre DLBCL und HGBl. Der therapeutische Bedarf bei den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet sei allein aufgrund der vorliegenden Therapiesituation nach Versagen von 2 oder mehr systemischen Therapien, Unverträglichkeit gegen diese sowie dem Fehlen an wirksamen Behandlungsoptionen für einige Patientinnen und Patienten, als hoch einzustufen.

## **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU weist eine Anzahl von 1359 bis 1903 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation aus.

Diese Angabe basiert auf der Nutzenbewertung zum Verfahren von Lisocabtagen maraleucel [2] in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet. Das Anwendungsgebiet umfasste dabei Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach  $\geq 2$  Linien einer systemischen Therapie. Die vom Hersteller von Lisocabtagen maraleucel im damaligen Dossier eingereichte GKV-Zielpopulation umfasste insgesamt 1415 bis 1981 Patientinnen und Patienten. Die Ausgangsbasis bildete die anhand eines mittleren jährlichen Steigerungsrate auf das Jahr 2022 hochgerechnete Inzidenz (u. a. auch für das DLBCL mit dem Code C83.3 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification [ICD-10-GM]) auf Grundlage der Fallzahlen aus den Jahren 2012 bis 2017 [2,3].

Um eine Vergleichbarkeit zu vorherigen Verfahren zu ermöglichen, wurde in der Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel [2] unter anderem eine Anzahl von 1359 bis 1903 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL nach  $\geq 2$  systemischen Behandlungslinien berechnet. Diese basierte auf der Anzahl in der damaligen GKV-Zielpopulation und einem Anteilswert der DLBCL an der Summe der Inzidenzen aller 3 Krankheitsentitäten des Anwendungsgebietes.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Die GKV-Zielpopulation des Verfahrens zu Lisocabtagen maraleucel, auf die der pU seine Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gründet, wurde in der zugehörigen Nutzenbewertung [2] wegen zahlreicher Limitationen als mit Unsicherheit behaftet bewertet. Sie konnte laut damaliger Bewertung folglich sowohl höher als auch geringer als angegeben liegen. Für eine detaillierte Beschreibung der ausschlaggebenden Aspekte sei auf die dazugehörige Nutzenbewertung verwiesen [2].

Darüber hinaus nimmt der pU keine gesonderte Bestimmung der Patientenzahlen für das HGBL mit MYC und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements vor, da er die Patientinnen und Patienten hinreichend über die ICD-10-GM-Codierung C83.- (Sonstige nicht follikuläre Lymphome) abgebildet sieht. Die vom pU ausgewiesene GKV-Zielpopulation beruht jedoch

ausschließlich auf der auf das Jahr 2022 hochgerechneten Inzidenz mittels der Steigerungsrate der Fallzahlen des ICD-10-GM-Codes C83.3 (DLBCL) aus den Jahren 2012 bis 2017 [2,3].

Einerseits ist dadurch nicht auszuschließen, dass unter diesen Fällen zumindest ein Teil der zu berücksichtigenden Fälle mit HGBL ebenfalls erfasst wurden [4]. In der Literatur werden geringe Anteilswerte des HGBL mit MYC und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements an DLBCL (z. B. 5 % bis 7 % [5] bzw. 4 % bis 8 % [6]) berichtet. Andererseits wurde in der Revision der 4. Auflage 2016 der Klassifikation lymphatischer Neoplasien der World Health Organization (WHO) das HGBL mit MYC und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangement als neue provisorische separate Entität eingeführt [7]. Auch in der 5. Auflage 2022 eben jener Klassifikation findet sich eine definitive Entität für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten (DLBCL / HGBL mit MYC und BCL2-Rearrangements) [8]. Es kann nicht abschließend geklärt werden, inwieweit sich die fehlende Ermittlung der Patientenzahlen für das HGBL auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auswirkt. Insgesamt bleibt diese infolge der bereits in der Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel [2] genannten Limitationen mit Unsicherheit behaftet.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Hinsichtlich der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des DLBCL in Deutschland in den nächsten 5 Jahren liegen laut pU keine Daten vor. Die im Bericht Krebs in Deutschland für 2017/2018 vom Robert Koch-Institut [9] enthaltene Prognose zur Inzidenz für das Jahr 2022 sei nicht auf das Anwendungsgebiet des zugrunde liegenden Dossiers übertragbar, da sie sich auf die Kodierung des Lymphoms (ICD-10-GM C82-C88) bezieht. Auch die verfügbaren und abrufbaren Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) bilden laut pU die exakte ICD-Codierung des DLBCL nicht ab.

Unter Berücksichtigung, dass die Inzidenz der diffusen Non-Hodgkin-Lymphome (ICD-10-GM C83) über die Jahre 2015 bis 2019 keine großen Schwankungen aufgewiesen habe [10], wird vom pU eine gleichbleibende bzw. konstante Entwicklung für das DLBCL sowie das HGBL erwartet. Darüber hinaus liegen laut pU auch keine Anhaltspunkte vor, die darauf hindeuten, dass eine starke Zunahme oder Abnahme zu erwarten ist.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Loncastuximab tesirin	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ Linien einer systemischen Therapie, davon	1359–1903 <sup>a</sup>	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt insbesondere an den bereits in der Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel [2], die der Ermittlung der GKV-Zielpopulation zugrunde liegt, beschriebenen Limitationen. Es kann nicht abschließend geklärt werden, inwieweit sich die fehlende Ermittlung der Patientenzahlen für das HGBL auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auswirkt.
	Patientinnen und Patienten für die eine Hochdosistherapie infrage kommt (Fragestellung 1)	keine Angabe	Die Unterteilung nach Fragestellung erfolgte nach Einreichung des Dossiers, sodass in Modul 3 A keine Angaben dazu vorliegen.
	Patientinnen und Patienten für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2)	keine Angabe	
a. Angaben des pU DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der pU macht dort Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach  $\geq 2$  Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt:
  - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
    - Tisagenlecleucel,
    - Axicabtagen-Ciloleucel,
    - einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und
    - einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
- Fragestellung 2: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach  $\geq 2$  Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt:
  - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
    - CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
    - dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
    - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
    - Tafasitamab + Lenalidomid,
    - Monotherapie Pixantron,
    - Bestrahlung und
    - Best supportive Care

Die Zulassungen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel beziehen sich ausschließlich auf das DLBCL bzw. das PMBCL (Zulassung zwischen 2018 und 2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 [8] wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vorher wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass

zum Zeitpunkt der Zulassung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel das HGBl nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBl als sachgerecht.

Die Unterteilung in die Fragestellungen 1 und 2 erfolgte erst nach der Dossiereinreichung. Dadurch sind in Modul 3 A keine nach Fragestellungen differenzierten Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten. Der pU macht im Dossier Angaben zu den Kosten einiger Therapieoptionen, die gemäß der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung relevant sind. Die entsprechenden Angaben werden im Folgenden kommentiert. Das Dossier beinhaltet jedoch keine Angaben zu den Kosten von CEOP, dosisadjustiertem EPOCH, der Monotherapie Pixantron, der Bestrahlung sowie von Best supportive Care.

Die vom pU für die ausschließlich stationär zu erbringenden Leistungen der allo- und autoSZT ermittelten jeweiligen Kosten sind in den Abschnitten II 2.3 sowie II 2.4 dargestellt. Für die Bestimmung der Diagnosis Related Groups (DRG) nutzt er einen Webgrouper [11] unter Verwendung des Hauptdiagnosecodes ICD-10-GM C83.3 (DLBCL) und jeweils ausgewählten Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS). Für die DRG-Gruppierung bei der autoSZT verwendet er zusätzlich den Diagnosecode Z52.01 (Stammzellspender). Anschließend ermittelt er die jeweiligen DRG-Entgelte mittels der Formel (Bundesbasisfallwert 2023 × DRG-Bewertungsrelation) + (Pflegeentgeltwert × Pflegebewertungsrelation pro Tag × mittlere Verweildauer) anhand der zugehörigen Angaben aus dem Fallpauschalenkatalog Version 2023 [12].

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu Lisocabtagen maraleucel, da der Wirkstoff nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Für Loncastuximab tesirin zieht der pU zur Bestimmung der Behandlungsdauer die pivotale Zulassungsstudie LOTIS-2 heran, worin die Patientinnen und Patienten durchschnittlich 4,5 Zyklen Loncastuximab tesirin bezogen auf 1 Behandlungsjahr erhielten. Er weist zusätzlich auch 17,4 Zyklen bezogen auf eine Behandlung über das gesamte Jahr aus. Da in der Fachinformation von Loncastuximab tesirin [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Nachfolgend werden für Loncastuximab tesirin ausschließlich die Angaben des pU zur Behandlungsdauer über das gesamte Jahr dargestellt und bewertet.



Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel werden gemäß der Fachinformationen [13,14] jeweils als Einmalgabe verabreicht. Dies entspricht den Angaben des pU. Auch bei der autoSZT und alloSZT handelt es sich um einmalige Behandlungen. Dies ist nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid entsprechen den Fachinformationen von Polatuzumab Vedotin bzw. Tafasitamab [15,16]. Bei Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich die Angabe des pU zur Behandlungsdauer auf das 1. Jahr.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Loncastuximab tesirin (für das 1. Behandlungsjahr) sowie von den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [1,13-16].

Die Verbräuche von Loncastuximab tesirin, Polatuzumab Vedotin und Tafasitamab richten sich dabei gemäß den Fachinformationen [1,15,16] nach dem Körpergewicht. Der pU veranschlagt hier den Durchschnittswert von 77,0 kg pro Erwachsenen gemäß Mikrozensus 2017 [17]. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 [18] verfügbar. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg. Die Verbräuche von Bendamustin und Rituximab richten sich in der Kombination mit Polatuzumab Vedotin nach der Körperoberfläche [15]. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel [19] und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [17] zugrunde. Es ergeben sich weder bei der Berechnung über das Körpergewicht noch bei der über die Körperoberfläche Abweichungen auf Basis der mittlerweile verfügbaren Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 [18].

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Loncastuximab tesirin, Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid***

Die Angaben des pU zu den Kosten von Loncastuximab tesirin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2023, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel, Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2023 wieder.

Bei den Angaben zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel handelt es sich um Klinikeinkaufspreise ohne Mehrwertsteuer. Gemäß der Aufstellung der Informationen nach

§ 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [20] hat die Leistung „Gabe von chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2023 krankenhausindividuelle NUB-Entgelte für die Kosten von Tisagenlecleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel vereinbart werden können.

### ***Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autoSZT***

Der pU berechnet eine Spanne von 32 334,57 € bis 39 045,60 €. Die Untergrenze ist die Summe aus den Entgelten der DRGs für die Stammzellentnahme ohne Chemotherapie (A42C) und die Stammzelltransfusion mit Chemotherapie (A15C). Die Obergrenze setzt sich aus den Entgelten der DRGs für die Stammzellentnahme mit Chemotherapie (A42A) und die Stammzelltransfusion mit Chemotherapie (A15C) zusammen, da laut pU regelhaft zunächst eine Induktionstherapie durchzuführen ist. Unter der Annahme, dass die Induktionstherapie mit MINE und die Hochdosistherapie bei den jeweiligen Chemotherapien in der für die Obergrenze angesetzten DRGs abgebildet ist, ist die Obergrenze plausibel. Die Untergrenze ist nicht plausibel, da gemäß Bestimmung des G-BA (siehe Kapitel II 2) die Induktionstherapie Teil der beschriebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie ist und der pU die DRG Stammzellentnahme ohne Chemotherapie ansetzt.

### ***Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit alloSZT***

Der pU berechnet eine Spanne von 52 265,85 € (DRG A04E; resultierend aus der Codierung von OPS bei Vorliegen von humanem Leukozytenantigen [HLA]-identischen Spendern) bis 59 456,53 € (DRG A04D; resultierend aus der Codierung von OPS bei Vorliegen von nicht HLA-identischen Spendern). Zwar setzt der pU im Dossier keine OPS für die Induktionstherapie an. Ein zusätzliches Ansetzen einer entsprechenden OPS für die Induktionstherapie – beispielsweise die hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie mit dem Code 8-544 – würde jedoch gemäß des Webgroupers [11] dieselben beiden DRGs auslösen. Die Kosten sind somit plausibel. Die Kosten für die Stammzellentnahme und die Hochdosistherapie vor der alloSZT setzt der pU im Rahmen der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (siehe Abschnitt II 2.4).

Es ist darauf hinzuweisen, dass je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungstunden die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen können.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

### **Loncastuximab tesirin**

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Loncastuximab tesirin sind überwiegend nachvollziehbar. Er setzt Kosten für Infusionspauschalen sowie Kosten

für die Prämedikation mit Dexamethason an. Diese sind auf Basis der Angaben in der Fachinformation [1] nachvollziehbar. Der pU geht von einer oralen Gabe aus. Laut Fachinformation [1] ist vor jeder Gabe Loncastuximab tesirin das große Differentialblutbild zu kontrollieren. Die Kosten entsprechend der Ziffer 32051 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) werden vom pU nicht berücksichtigt. Der pU veranschlagt für Loncastuximab tesirin Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [21,22].

### **Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel**

Der pU weist korrekt auf die gemäß den Fachinformationen von Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel [13,14] zu verabreichenden intravenösen Chemotherapien zur Lymphozytendepletion (LDC) mit Cyclophosphamid und Fludarabin vor der Infusion der CAR-T-Zellen hin.

Für die Berechnung des Verbrauches der jeweiligen LDC legt der pU die durchschnittliche KOF von 1,90 m<sup>2</sup> zugrunde. Diese ermittelt er anhand der DuBois-Formel [19] und der durchschnittlichen Körpermaße gemäß Mikrozensus 2017 [17]. Die vom pU berechneten Verbräuche sind nachvollziehbar. Es ergeben sich keine Abweichungen auf Basis der mittlerweile verfügbaren Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 [18] für den Verbrauch der LDC. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2023 wieder.

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen von Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel [13,14] ergeben, sind im Falle einer ambulanten Durchführung der LDC nachvollziehbar. Er berücksichtigt für Cyclophosphamid und Fludarabin Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [21,22]. Bei einer ambulanten Durchführung der gemäß der Fachinformationen notwendigen Screenings auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienzvirus (HIV) [13,14] sind die entsprechenden Testungen als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusetzen. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt.

Im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel können weitere Kosten anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung jeweils über DRG-Erlöse abgerechnet werden. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC sowie die gemäß der Fachinformationen von Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel [13,14] empfohlenen Prämedikation. Für beide Wirkstoffe können zusätzlich zum DRG-Erlös sowie dem krankenhausesindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3)

jeweils krankenhausindividuelle NUB-Entgelte für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt.

### **Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid**

Für die Kombinationstherapien Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab sowie Tafasitamab + Lenalidomid setzt der pU unter anderem Kosten für Infusionspauschalen sowie Testungen auf Hepatitis-B bzw. Hepatitis-C gemäß des EBM als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Diese ergeben sich aus den Angaben in den Fachinformationen und sind nachvollziehbar [15,23-26]. Für die kombinierte Anwendung von Polatuzumab Vedotin und Rituximab setzt der pU Kosten für die gemäß Fachinformationen [15,24] notwendige Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum an. Hierfür macht er Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Dimetinden und Paracetamol. Auf Basis der in den jeweiligen Fachinformationen beider Wirkstoffe [26,27] beschriebenen Dosierungsangaben sowie dem durchschnittlichen Körpergewicht gemäß Mikrozensus aus dem Jahr 2017 [17] und den entsprechenden Angaben der Lauer-Taxe zum Stand 01.03.2023 sind die vom pU angesetzten Kosten nachvollziehbar.

Der pU veranschlagt bei beiden Kombinationstherapien Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [21,22].

### **Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autoSZT**

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen über die in Abschnitt II 2.3 angesetzten DRGs hinaus an. Dies ist nachvollziehbar.

### **Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit alloSZT**

Der pU veranschlagt mehrere Positionen als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

### ***Suchpauschale nach einem geeigneten Spender***

Als Pauschale für die Suche nach einem geeigneten Spender veranschlagt der pU Kosten in Höhe von 6600 €. Diese Angabe – ein Suchpauschalensatz für die Dienste des Zentralen Knochenmarkspender-Registers für Deutschland – entnimmt er dem Dossier zum Verfahren von Nivolumab aus dem Jahr 2017 [28]. Bei der damals angeführten Quelle handelte es sich um ein Dokument zu Vergütungssätzen für Leistungen im Bereich Transplantation des Allgemeine-Ortskrankenkassen(AOK)-Bundesverbands mit dem Stand Dezember 2015 für Budgetvereinbarungen für das Jahr 2016. Diese Angabe ist mit Unsicherheit behaftet, da es sich zum einen um eine ältere Angabe handelt und sich zum anderen der Vergütungssatz je nach Krankenkasse unterscheiden kann.

### ***Kosten für die Stammzellentnahme bei Fremdspender (Alternative 1) oder Kosten bei Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (Alternative 2)***

Für Alternative 1 setzt der pU die DRG Z42Z (Stammzellentnahme bei Fremdspender) an und berechnet den Mittelwert aus den krankenhausesindividuell vereinbarten zugehörigen Entgelten von beispielhaft ausgewählten Kliniken. Er weist korrekt darauf hin, dass es sich bei dieser DRG um eine nicht mit dem Fallpauschalenkatalog vergütete vollstationäre Leistung handelt, für die ein krankenhausesindividuelles Entgelt nach §6 Absatz 1 Satz 1 KHEntgG vereinbart werden kann. Somit kann das vereinbarte DRG-Entgelt je nach Einrichtung abweichen.

Als Alternative 2 können laut pU auch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, wenn statt einer Stammzellentnahme bei einem Fremdspender die hämatopoetische Stammzellen fremdbezogen werden. Hierfür setzt der pU das entsprechende Zusatzentgelt ZE2023-35 an, für welches auch ein krankenhausesindividuelles Entgelt vereinbart werden kann. Auch hier zieht der pU Angaben ausgewählter Kliniken heran und bildet Mittelwerte, aus denen er eine Spanne bildet. Die Untergrenze bildet dabei das durchschnittliche Entgelt bei Bezug aus dem Inland und die Obergrenze jenes bei Bezug außerhalb Europas ab. Die krankenhausesindividuellen Zusatzentgelte können je nach Einrichtung abweichen.

### ***Hochdosistherapie des Stammzellempfängers***

Für die Hochdosistherapie vor der alloSZT veranschlagt der pU das berechnete Entgelt der DRG R61G, die er mittels des Diagnosecodes C83.3 (DLBCL) sowie des OPS 8-544 (Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie) identifiziert. Hier ist darauf hinzuweisen, dass je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungstunden und der Verweildauer zu unterschiedlichen DRG-Erlösen führen können.

Der pU setzt für die alloSZT als Untergrenze in Höhe von 15 820,81 € die Summe aus den Kosten der Suchpauschale nach einem geeigneten Spender, den Kosten der Stammzellentnahme bei Fremdspender (Alternative 1) sowie den Kosten für die Hochdosistherapie des Stammzellempfängers an. Als Obergrenze in Höhe von 44 226,22 € verwendet er die Summe aus den Kosten der Suchpauschale nach einem geeigneten Spender, den Kosten bei Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen (bei Bezug außerhalb Europas) sowie den Kosten für die Hochdosistherapie des Stammzellempfängers.

Sofern die Hochdosistherapie nicht bereits in den DRGs A04E oder A04D (siehe Abschnitt II 2.3) bereits enthalten ist, sind die vom pU angesetzten Kosten nachvollziehbar.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Loncastuximab tesirin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 429 090,94 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Sie sind für das 1. Jahr in der Größenordnung plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Loncastuximab tesirin	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ Linien einer systemischen Therapie	427 142,02 <sup>b, c</sup>	208,92 <sup>b, c</sup>	1740,00 <sup>b</sup>	429 090,94 <sup>b</sup>	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [21,22].

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von						Die Arzneimittelkosten für Tisagenlecleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel sind plausibel. Es können jedoch für beide Wirkstoffe davon abweichende krankenhausindividuelle NUB-Entgelte vereinbart werden.
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tisagenlecleucel<sup>d</sup></li> <li>▪ Axicabtagen-Ciloleucel<sup>d</sup></li> </ul>	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach $\geq 2$ Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosis-therapie infrage kommt (Fragestellung 1)	265 000,00	546,75	600,00	266 146,75	<p>Bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden folgende Aspekte vom pU nicht berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unter der Annahme einer ambulanten Durchführung der jeweiligen LDC können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen.</li> <li>▪ Es fallen weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel an, die in Form einer pauschalierten Vergütung jeweils über DRG-Erlöse abgerechnet werden können. Für beide Wirkstoffe können zusätzlich jeweils krankenhausindividuelle NUB-Entgelte für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden</li> </ul> <p>Der pU berücksichtigt unter der Annahme einer ambulanten Durchführung der jeweiligen LDC mit Cyclophosphamid und Fludarabin Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [21,22].</p>
		282 000,00	894,35	600,00	283 494,35	



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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<ul style="list-style-type: none"> <li>einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosis-therapie mit autologer Stammzelltransplantation</li> </ul>	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosis-therapie infrage kommt (Fragestellung 1)	32 334,57– 39 045,60 <sup>e</sup>	0	0	32 334,57– 39 045,60	Unter der Annahme, dass die Induktionstherapie mit MINE und die Hochdosistherapie bei den jeweiligen Chemotherapien der für die Obergrenze angesetzten DRGs abgebildet ist, ist die Obergrenze plausibel. Die Untergrenze ist nicht plausibel, da gemäß Bestimmung des G-BA (siehe Abschnitt II 2) die Induktionstherapie mit MINE Teil der beschriebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie ist und der pU die DRG A42C (Stammzellentnahme ohne Chemotherapie) ansetzt. Je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungsstunden können die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen.
<ul style="list-style-type: none"> <li>einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosis-therapie mit allogener Stammzelltransplantation</li> </ul>		52 265,85– 59 456,53 <sup>e</sup>	15 820,81– 44 226,22	0	68 086,66– 103 682,75	Die vom pU angesetzten Arzneimittelkosten bestehen aus DRG-Erlösen, die je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungsstunden die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen können. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von						
▪ CEOP	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosis-therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2)	keine Angabe				-
▪ dosisadjustiertes EPOCH		keine Angabe				-
▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab <sup>d</sup>		90 492,50	758,65	2400,00	93 651,15	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [21,22].
▪ Tafasitamab + Lenalidomid <sup>d</sup>		98 294,67	764,03	3300,00	102 358,70	
▪ Monotherapie Pixantron		keine Angabe				-
▪ Bestrahlung		keine Angabe				-
▪ Best supportive Care		keine Angabe				-

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Dargestellt sind ausschließlich die Angaben des pU zur Behandlungsdauer über das gesamte Jahr (siehe Abschnitt II 2.1).</p> <p>c. Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU.</p> <p>d. Die Zulassungen von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel beziehen sich ausschließlich auf das DLBCL bzw. das PMBCL (Zulassung zwischen 2018 und 2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 [8] wurde das HGBl als definitive Entität neu gelistet. Vorher wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass zum Zeitpunkt der Zulassung von Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel das HGBl nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBl als sachgerecht.</p> <p>e. Bei den Angaben handelt es sich um DRG-Erlöse, die nicht ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten.</p> <p>BCL2: B-Zell-Lymphom 2; BCL6: B-Zell-Lymphom 2; CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DRG: Diagnosis Related Groups; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; HGBl: hochmalignes B-Zell-Lymphom; LDC: Lymphozytendepletion; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; MYC: Myelocytomatose-Onkogen; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU weist darauf hin, dass basierend auf der gegenwärtig dynamischen Veränderung der Therapielandschaft eine valide Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile derzeit nicht möglich sei. Darüber hinaus besitzen laut pU die Faktoren wie das Ausmaß und Zeitpunkt der Aufnahme von Loncastuximab tesirin in die Leitlinien sowie die Berücksichtigung der Empfehlungen in der Versorgungspraxis, die Versorgung im ambulanten oder stationären Bereich, die Patientenpräferenz sowie die Kontraindikation Einfluss auf den Versorgungsanteil. Der letztere Aspekt wird vom pU als untergeordnet angesehen, da Loncastuximab tesirin lediglich bei Überempfindlichkeit gegenüber einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation [1] genannten Wirkstoffe nicht angewendet werden kann. Quantitative Angaben zu den aufgeführten Faktoren macht der pU nicht.

### II 3 Literatur

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

1. Swedish Orphan Biovitrum. Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-90\\_lisocabtagen-maraleucel\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-90_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
3. Bristol-Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/#dossier>.
4. Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014; 2014(1): 90-99. <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.90>.
5. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. Cancer 2018; 124(24): 4622-4632. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.31646>.
6. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2021; 384(9): 842-858. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra2027612>.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127(20): 2375-2390. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7): 1720-1748. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
9. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile).
10. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83); Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 2015-2019 in Deutschland, nach Geschlecht [online]. 2022. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html).

11. 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]. 2023. URL: [https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com\\_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper](https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper).
12. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. aG-DRG-Version 2023 und Pflegeerlöskatalog 2023 [online]. 2022. URL: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232>.
13. Novartis Europharm. Kymriah 1,2 ×10<sup>6</sup> bis 6 ×10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Kite Pharma. Yescarta: Fachinformation [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Roche Registration. Polivy: Fachinformation [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Incyte Biosciences Distribution. MINJUVI 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: [https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft\\_derivate\\_00071441/5239003179004.pdf](https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf).
18. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
19. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-313.
20. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2023 [Zugriff: 08.03.2023]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung Informationen NUB DRG 2023.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung%20Informationen%20NUB%20DRG%202023.pdf).

21. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. 2022 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 16.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
23. Baxter Oncology. Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Sandoz. Rixathon: Fachinformation [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Grindeks. Lenalidomid Ethypharm 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com>.
26. Gebro Pharma. Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Hexal. Paracetamol 500 mg HEXAL bei Fieber und Schmerzen: Fachinformation [online]. 2022. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
28. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Opdivo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 19.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/#tab/dossier>.