

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Epcoritamab (Tepkinly®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem
rezidivierenden oder refraktären folliculären Lymphom
(FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen
Therapie*

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

Stand: 13.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	98
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostik des FL.....	15
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation	16
Tabelle 3-3: FLIPI zur Bestimmung des Rezidivrisikos.....	17
Tabelle 3-4: Inzidenz des FL in Deutschland.....	28
Tabelle 3-5: Prävalenz des FL in Deutschland.....	29
Tabelle 3-6: Geschätzte Inzidenz FL Grade 1 – 3A für die Gesamtbevölkerung in Deutschland in den Jahren 2024 – 2029.....	31
Tabelle 3-7: Geschätzte Prävalenz FL Grade 1 – 3A bei Erwachsenen in Deutschland in den Jahren 2024 – 2029.....	31
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-9: Anzahl prävalenter Patienten mit FL Grade 1 – 3A im Jahr 2024	34
Tabelle 3-10: Anteil der Patienten mit r/r FL Grade 1 – 3A in der 3L+	35
Tabelle 3-11: Anteil der Patienten in der GKV.....	35
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-19: Herleitung der Kosten für die regelmäßige Prämedikation für Epcoritamab sowie der ZVT im Rahmen zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	71
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	73
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	77
Tabelle 3-22: Dreistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit FL	83
Tabelle 3-23: Epcoritamab-Vormedikation	84
Tabelle 3-24: Leitlinie für die CRS-Einstufung und –Behandlung.....	85

Tabelle 3-25: Leitlinie für die ICANS-Einstufung und -Behandlung..... 87

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisanpassungen bei anderen Nebenwirkungen 90

Tabelle 3-27: Risk Management Plan 99

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 102

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3L+	Dritte oder weiterführende Therapielinie
alloTX	Allogene Stammzelltransplantation
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
AZ	Allgemeinzustand
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
cFL	Klassisches follikuläres Lymphom (Classic Follicular Lymphoma)
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CT	Computertomografie
CTLS	Klinisches Tumorlysesyndrom (Clinical Tumor Lysis Syndrome)
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin und Predniso(lo)n
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
E	Extranodal
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FDG	Fluordesoxyglucose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Abkürzung	Bedeutung
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	Deutsche Modifikation (German Modification)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBcAb	Hepatitis-B Core Antikörper (Hepatitis B Core Antibody)
HBsAg	Hepatitis-B Oberflächenantigen (Hepatitis B Surface Antigen)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KOF	Körperoberfläche
LD	Lymphozytendepletion
LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Gesamtansprechrat (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie

Abkürzung	Bedeutung
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
POD24	Progression innerhalb von 2 Jahren (Progression of Disease within 2 years)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PZN	Pharmazentralnummer
R ²	Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid
r/r	Rezidivierend oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen
Watch & wait	Beobachtendes Abwarten (Abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten in Deutschland
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Epcoritamab (Tepkinly®) wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) follikulären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie [1]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ergibt sich für Epcoritamab die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab (R²),
- Rituximab-Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien)
- Zanubrutinib + Obinutuzumab

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für das zu bewertende Arzneimittel Epcoritamab erfolgte am 07. Februar 2024 ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung: 2023-B-342), in dem die folgende ZVT für das Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) follikulären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie“ festgelegt wurden:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab (R²),
- Rituximab-Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes [2].

Der Festlegung der ZVT durch den G-BA wird gefolgt.

Zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten ZVT sieht die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (im Folgenden AbbVie genannt) Axicabtagen-Ciloleucel für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ab der vierten Therapielinie als geeignete ZVT an. Axicabtagen-Ciloleucel wurde am 21. Juni 2022 für erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien zugelassen und bereits im April 2023 in die aktualisierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) mit dem Hinweis auf die hohe Wirksamkeit der Therapie aufgenommen [3]. Durch die Zulassung von Axicabtagen-Ciloleucel und die Therapieempfehlung durch die DGHO sieht AbbVie die Etablierung von Axicabtagen-Ciloleucel im deutschen Versorgungskontext als gegeben an. Axicabtagen-Ciloleucel kommt somit aufgrund seines Zulassungsstatus ab der vierten Therapielinie als zusätzliche ZVT in Betracht.

Ebenso erachtet AbbVie die Kombinationstherapie aus dem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor Zanubrutinib und Obinutuzumab als eine geeignete ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet. Diese Kombinationstherapie erhielt am 15. November 2023 die Zulassung für erwachsene Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben [4]. Hinsichtlich der Patientensituation in dieser fortgeschrittenen Therapielinie wird die Kombinationstherapie aus Zanubrutinib und Obinutuzumab von AbbVie aufgrund des im FL neuen Wirkmechanismus des BTK-Inhibitors als relevant betrachtet. Diese Therapieoption bietet einen therapeutischen Mehrwert in der Behandlung dieser heterogenen und teilweise stark vorbehandelten Patientengruppe und stellt daher eine weitere Option für die patientenindividuelle Therapie dar.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly[®] 4 mg/0,8 ml Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: August 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-342. 2024.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom. Stand April 2023.
4. BeiGene Germany GmbH. Fachinformation BRUKINSA[®] 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib), Stand: April 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreibung der Erkrankung

Das folliculäre Lymphom (FL) ist eine maligne Erkrankung der Zellen des lymphatischen Systems und entsteht aus den B-Zellen der Keimzentren der Lymphknoten. Es zählt neben dem großzelligen B-Zell-Lymphom und der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) zu den häufigsten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60 – 65 Jahren, wobei Frauen geringfügig häufiger betroffen sind als Männer. Die meisten Patienten werden erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. Das FL stellt das häufigste indolente (schmerzfremde und langsam wachsende) Lymphom dar [1, 2]. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, denn grundsätzlich handelt es sich bei dem FL um eine langsam fortschreitende Erkrankung mit Überlebenszeiten, die von einigen Jahren bis zu Jahrzehnten reichen können. Das FL kann jedoch auch in ein aggressives NHL transformieren, in den meisten Fällen in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) [1-4].

Ätiologie und Pathogenese

Das FL ist eine Krebserkrankung des lymphatischen Systems und entsteht aus B-Zellen, welche sich in den Keimzellen der Lymphknoten befinden. Bei etwa 85 – 90 % der Patienten wird das FL mit einer balancierten Translokation zwischen dem Immunoglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem *BCL-2*-Gen auf Chromosom 18 (t[14;18][q32;q21]) assoziiert. Diese Translokation verursacht die Überexpression des BCL-2-Proteins, welches eine wichtige Funktion in der Regulierung des Zelltods einnimmt. Diese Überexpression hat eine Hemmung der Apoptose zur Folge. Daraus resultiert eine längere Überlebenszeit der dysregulierten Zellen und ihre langsame Akkumulation in lymphatischen Geweben. Als lymphatisches Gewebe werden Lymphknoten, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Peyer-Plaques, Appendix und Milz bezeichnet [1-3, 5, 6]. Die t(14;18)(q32;q21)-*BCL-2*-Translokation wurde in niedriger Frequenz auch bei gesunden Menschen im Knochenmark und lymphatischem Gewebe nachgewiesen und ist daher charakteristisch, aber nicht spezifisch für das FL [1-3]. Die genaue Ursache für diese Erkrankung ist nicht bekannt. Als potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung des FL wurden die (berufliche) Belastung mit Benzol oder Pestiziden, sowie Rauchen inklusive Passivrauchen berichtet [1, 2, 7].

Symptomatik

Der Krankheitsverlauf des FL ist durch ein langsames, aber stetig progredientes Wachstum gekennzeichnet. Viele Patienten manifestieren besonders in den frühen Stadien (I & II) aber auch in fortgeschrittenen Stadien (III & IV) keine Symptome [1-3]. Bei über der Hälfte der Patienten zeigt sich die charakteristische, meist schmerzlose Lymphknotenschwellung. Zusätzlich treten bei einem Teil der Patienten neben Müdigkeit und unspezifischen Leistungseinbußen auch Allgemeinsymptome, sogenannte B-Symptome auf, zu denen Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß zählen [1, 2, 7]. Die Hämatopoese kann ebenfalls beeinträchtigt sein und durch eine Anämie Abgeschlagenheit und Müdigkeit hervorrufen. Seltener kommen hämatopoetische Insuffizienzen wie Leukopenie und Thrombopenie vor. Weniger häufig kommen extralymphatische Infiltrate, z. B. im Hals-Nasen-Ohren-Bereich oder Gastrointestinaltrakt, vor [1, 2].

Diagnostik

Bei klinischem, labormedizinischem (z. B. Anämie) oder bildgebendem Verdacht auf ein Lymphom oder eine andere hämatologische Neoplasie erfolgt die Initialdiagnostik des FL anhand von histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen einer Gewebebiopsie. Zur Diagnosesicherung soll eine möglichst große Gewebebiopsie, vorzugsweise ein ganzer exzidiertes Lymphknoten, gewonnen werden. Eine Aspirationszytologie ist für eine Diagnosestellung nicht ausreichend [1]. Die immunhistochemische Untersuchung dient dem Nachweis der B-Zell-Natur des Lymphoms (bspw. der Oberflächenproteine Cluster of Differentiation [CD]20 und CD79a), des Keimzentrumsphänotyps (CD10, BCL-6) und der Malignitätskriterien (z. B. erniedrigte intrafollikuläre Proliferation, BCL-2-Expression) [1]. Basierend auf dem histologischen Bericht wird das FL anhand der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Klassifikation in den klassischen Typ und den großzelligen Typ eingeteilt, wobei die Einteilung einen Einfluss auf die Therapieentscheidung hat [2].

Grading des FL anhand der WHO-Klassifikation

Das FL wird nach der WHO in das FL Grade 1, 2 und 3A (klassisches FL [classic Follicular Lymphoma, cFL]) und das FL Grad 3B (bzw. großzelliger Typ), das den aggressiven Lymphomen zugeordnet wird, unterteilt [2]. Die histologische Klassifizierung des FL laut WHO richtet sich dabei nach dem Anteil an unreifen Zellen (Zentroblasten) pro Hauptgesichtsfeld [1, 7-9]. Nach der in 2022 zuletzt aktualisierten Klassifikation der WHO (5te Revision der WHO, 2022 [8]) ist das Grading für das cFL, welches in etwa 85 % der Fälle ausmacht und sich durch ein follikuläres Wachstumsmuster und die t(14;18)(q32;q21)-BCL-2-Translokation auszeichnet, nicht mehr obligatorisch [7]. Die Therapieempfehlung des cFL soll sich sowohl im lokalisierten als auch im fortgeschrittenen Stadium nicht mehr anhand dieser Klassifikation differenzieren, da sich die Behandlungsergebnisse für die Grade 1 – 3A nicht signifikant zu unterscheiden scheinen [1, 8]. Etwa 5 % der Patienten werden dem FL Grad 3B zugeordnet, die Therapie richtet sich hier nach den Behandlungsempfehlungen des *de novo* DLBCL [1, 4]. Entsprechend der neuen WHO-Klassifizierung wird das FL Grade 1 – 3A weiterhin vom FL 3B abgegrenzt. Letzteres wurde aus Konsistenzgründen im Rahmen der Aktualisierung in Follicular Large B-Cell Lymphoma umbenannt [8].

In diesem Dossier wird einheitlich die Terminologie vor der Änderung der WHO-Klassifizierung genutzt. Zum einen wurde die Studiendokumentation für die pivotale Zulassungsstudie GCT3013-01 zeitlich vor der Änderung der WHO-Klassifizierung erstellt, zum anderen entspricht das abgedeckte Patientenkollektiv des cFL weiterhin der früheren Klassifizierung FL Grade 1, 2 und 3A.

Nach Diagnosestellung sollten entsprechende Untersuchungen zum Staging und zur Bestimmung des Therapiebedarfs erfolgen. Die erforderlichen Erstuntersuchungen des FL sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Diagnostik des FL

Untersuchung	Befall
Anamnese	Insbesondere der B-Symptome
Körperliche Untersuchung	Körperliche Untersuchung einschließlich peripherer LK-Status, Waldeyerscher Rachenring, Milz- und Lebergröße
Blutbild	Blutbild inklusive Differenzialblutbild (mikroskopische Differenzierung) und Retikulozyten
Weitere Laboranalysen des Blutes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamteiweiß ▪ Harnsäure ▪ LDH ▪ β2-Mikroglobulin ▪ Eiweißelektrophorese, bei Verdacht auf Paraproteinämie Immundefixation, freie Leichtketten im Serum ▪ Oberflächenmarker durch multiparametrische Immunphänotypisierung ▪ HBV, HCV, HIV vor Rituximab ▪ ggf. Schwangerschaftstest (vor Therapieeinleitung)
Knochenmarkpunktion	Knochenmarkzytologie ^a , Knochenmarkhistologie ^a
Zytogenetik	FISH-Panel oder PCR für t(14;18) zur Differenzierung zu anderen indolenten NHL ^b
Bildgebung	Computertomografie des Halses, Thorax, Abdomens mit Kontrastmittel (wenn möglich) Alternativ: PET-CT mit FDG Alternativ: Sonografie zur Verlaufskontrolle Für lokalisierte Stadien PET-CT zur Abgrenzung des Bestrahlungsvolumens empfehlenswert
a: Nicht obligat bei "Beobachtendem Abwarten", wenn durch andere Lymphommanifestationen ein fortgeschrittenes Stadium bereits gesichert ist b: Nicht obligat: FISH oder PCR als ergänzende Diagnostik bei unklarem Befund CT: Computertomografie; FDG: Fluordesoxyglucose; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FL: Follikuläres Lymphom; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LDH: Lactatdehydrogenase; LK: Lymphknoten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PCR: Polymerasekettenreaktion; PET: Positronen-Emissions-Tomografie Quelle: [1, 2]	

Stadieneinteilung des FL gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des FL erfolgt anhand der Ann-Arbor-Klassifikation in Stadium I–IV (siehe Tabelle 3-2) [1, 2, 9]. In Stadium I ist nach der Ann-Arbor-Klassifikation eine einzige Lymphknotenregion befallen. Das können ein einzelner Lymphknoten oder nebeneinanderliegende Lymphknoten einer Lymphknotenregion sein. In Stadium I/E (extranodal) liegt eine einzige lokalisierte, extralymphatische Manifestation ohne Lymphknotenbeteiligung vor. Sind zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells betroffen, handelt es sich um Stadium II. In Stadium II/E liegt ein extranodaler Herd und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells vor. Stadium III zeichnet sich durch den Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells aus, Stadium III/E bezeichnet den Befall von lokalisierten extranodalen Herden begleitet von Lymphknotenbefall auf beiden Seiten des Zwerchfells. Liegt ein diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe (z. B. Knochenmark, Leber oder Lunge) mit oder ohne Befall von Lymphknoten vor, befindet sich der Patient in Stadium IV. Patienten mit FL werden auch anhand der Lugano-Klassifikation für Hodgkin und NHL in Krankheitsstadien eingeteilt, welche an die Ann-Arbor-Klassifikation angelehnt ist. Die Lugano-Klassifikation ersetzt die Ann-Arbor-Klassifikation nicht, sondern besteht als zusätzliches Klassifikationssystem und kann bei Vorliegen einer Positronen-Emissions-Tomografie (PET) oder einer Computertomografie (CT) angewendet werden [1]. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie gibt eine klare Empfehlung zur Verwendung der Ann-Arbor-Klassifikation zur Stadieneinteilung der FL-Patienten [1].

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Befall
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder eine einzige lokalisierte, extralymphatische Manifestation ohne Lymphknotenbeteiligung (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells (II/E)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden begleitet von Lymphknotenbefall auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/E)
IV	Diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe (z. B. Knochenmark, Leber oder Lunge) mit oder ohne Befall von Lymphknoten (IV)
E: Extranodal Quelle: [1, 2]	

Prognostische Faktoren und Prognose

Der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) ermöglicht die Differenzierung von drei Patientengruppen mit unterschiedlicher Prognose und soll nach Diagnosestellung als prognostischer Parameter für den möglichen Krankheitsverlauf herangezogen werden [1, 2, 7, 9].

Die dafür bestimmenden Faktoren sind:

- > 4 befallene Lymphknotenregionen,
- Lactatdehydrogenase (LDH)-Erhöhung,
- Alter > 60 Jahre,
- Stadium III oder IV und
- Hämoglobin < 12 g/dl.

Die Anzahl an Risikofaktoren bestimmt hierbei den Score (Tabelle 3-3). Zur Identifizierung befallener Lymphknotenregionen soll eine CT durchgeführt werden [1]. Die LDH-Erhöhung und Hämoglobinwerte werden im Rahmen der Laboranalysen des Blutes in der Erstuntersuchung erhoben. Auf Basis des FLIPI erfolgt lediglich eine Risikoeinschätzung, jedoch keine generelle Therapiesteuerung [1, 2].

Tabelle 3-3: FLIPI zur Bestimmung des Rezidivrisikos

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko
0 – 1	niedrig
2	intermediär
3 – 5	hoch
FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index Quelle: [2]	

Weitere Versionen des FLIPI bilden der FLIPI-2 und der m7-FLIPI. Während der FLIPI-Index Schlüsse auf das Gesamtüberleben ermöglichen soll, wurde der FLIPI-2 dafür entworfen, das progressionsfreie Überleben (PFS) zu prognostizieren [10]. Der m7-FLIPI ist ein klinisch-genetisches Modell, das die FLIPI-Risikofaktoren, den Eastern Cooperative Oncology Group performance status und das Auftreten von Mutationen in sieben Genen (*EZH2*, *ARID1A*, *EP300*, *FOXO1*, *MEF2B*, *CREBBP* und *CARD11*) vereint. Als erster Prognosescore für Lymphome umfasst der m7-FLIPI sowohl genetische als auch klinische Faktoren und führte zur Identifizierung von Hochrisikopatienten, die mit einer Standard-Chemoimmuntherapie behandelt werden [11].

Zusätzlich wurde eine Vielzahl von morphologischen, immunphänotypischen und molekularen Markern hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht. Das histologische Grading nach der WHO-Klassifikation gibt unter modernen Standardtherapien keinen sicheren Anhalt dafür, dass sich Grad 1, Grad 2 und Grad 3A prognostisch unterscheiden. Das FL Grad 3B zeigt phänotypische Besonderheiten, wird den aggressiven B-Zell-Lymphomen zugerechnet und daher im Allgemeinen wie ein DLBCL therapiert [1, 4, 7, 9]. Derzeit gibt es keinen untersuchten immunhistochemischen Marker, der hinreichend validiert ist, um therapeutische Entscheidungen zu beeinflussen [1]. Genetische Alterationen wie Mutationen von *TP53* und

EZH2 zeigen Einfluss auf die Prognose, so ist eine *TP53*-Mutation mit einer schlechteren Prognose assoziiert, während Mutationen in *EZH2* prognostisch günstig sind [1, 7].

Als weiterer prognostischer Faktor wurde eine Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach der Initiierung der Erstlinientherapie identifiziert. Diese Patienten werden als Progression of Disease (POD)24-Patienten bezeichnet [1, 12]. Bei diesem Patientenkollektiv konnte im weiteren Krankheits- und Therapieverlauf eine deutlich schlechtere Prognose hinsichtlich Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und PFS gezeigt werden. Es ist empfohlen, diese eingeschränkte Prognose auch bei der Therapiewahl in den späteren Linien zu berücksichtigen [2].

Charakterisierung der Zielpopulation

Epcoritamab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Die Patienten im Anwendungsgebiet haben zuvor mindestens zwei Behandlungslinien erhalten, in denen keine nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte. Sie erfuhren mehrfache Rezidive, sind teilweise (mehrfach) refraktär und/oder sind den POD24-Patienten zuzuordnen. Anders als das DLBCL gilt das FL im fortgeschrittenen Stadium weiterhin als nicht heilbar [2]. Durch ein weitestgehend unvermeidbares Rezidiv ist das FL mit zunehmend kürzerer Dauer des Ansprechens in späteren Therapielinien assoziiert. Diese sinkt von 6,6 Jahren während der Erstlinientherapie auf 1,5 Jahre während der Zweitlinientherapie bis hin zu 0,8 Jahre in der bisherigen Drittlinientherapie und liegt in den späteren Linien weit unter einem Jahr [13, 14]. Das in dieser Nutzenbewertung betrachtete Patientenkollektiv umfasst die indolenten FL Grade 1 – 3A. Für diese Patienten besteht zudem das Risiko einer Transformation in eine aggressivere Histologie des B-Zell-NHL wie z.B. das DLBCL. Besonders Patienten, die schlecht auf die erste Therapielinie ansprechen, zeigen ein hohes Transformationsrisiko, welches mit einer besonders schlechten Prognose einhergeht [15]. Das FL erfordert aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes und des unterschiedlichen Behandlungsverlaufs eine jeweils patientenindividuelle Therapie, damit ein langfristiges Ansprechen erreicht werden kann. Somit besteht vor allem für diese Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ein besonders großer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Behandlungsoptionen, welche eine Aussicht auf ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen bieten. In der Dosis-Expansionskohorte der Zulassungsstudie konnte gezeigt werden, dass Epcoritamab über alle Subgruppen unabhängig vom Risikopotenzial eingesetzt werden kann und ein konsistent gutes Ansprechen zeigt [16].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapie der Erkrankung

Das FL ist das am häufigsten diagnostizierte indolente Lymphom und wird gemäß der WHO-Klassifikation in die Grade 1, 2, 3A und 3B unterteilt [2, 7-9]. Die Behandlung des cFL, welches die Grade 1 – 3A umfasst, unterscheidet sich dabei von derjenigen des großzelligen Typs, welcher den Grad 3B einschließt. Im Folgenden soll auf die Therapiestruktur bei der Behandlung von Patienten mit FL des klassischen Typs eingegangen werden. Die Behandlung richtet sich hierbei stark nach dem Ausbreitungsstadium gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation, welches im Zuge einer ausführlichen Diagnostik ermittelt wird, dem Allgemeinzustand und der Komorbiditäten (Abschnitt 3.2.1) [2].

Für die Initiierung einer systemischen Therapie in fortgeschrittenen Stadien ohne kurative Intention ist neben der klinischen Symptomatik und dem klinischen Verlauf die Tumorlast entscheidend [1]. Diese wird durch die modifizierten Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF)-Kriterien definiert. Demgemäß werden folgende Kriterien als Indikator für eine Therapienotwendigkeit angesehen [1]:

- B-Symptome (Gewichtsabnahme > 10 % innerhalb von 6 Monaten oder Fieber > 38 Grad Celsius über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion oder Nachtschweiß)
- Hämatopoetische Insuffizienz (zunehmende Anämie mit einer Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl und/oder Thrombozytopenie < 100.000 Zellen/ μ l)
- Sehr große Lymphomkonglomerate (> 7 cm im größten Durchmesser, sogenannte „bulky disease“)
- Rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen
- Lymphombedingtes Kompressionssyndrom
- Lymphombedingter Pleuraerguß oder Aszites

Erstlinie

Allgemein richtet sich die Behandlung des FL in der Erstlinie nach dem Krankheitsstadium sowie dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten des Patienten. Dabei ist eine kurative Therapieintention nur bei Anwendung einer Strahlentherapie mit optionaler Gabe des anti-CD20-Antikörpers Rituximab im Stadium I ohne Vorliegen von Risikofaktoren gegeben. Diese Behandlung hat die Intention eine Heilung bzw. langanhaltende Remission zu erzielen, solange

das FL auf einen lokal begrenzten Herd beschränkt ist [17]. Ebenfalls empfohlen wird in diesem Fall eine Rituximab-Monotherapie. Sofern jedoch eine Kontraindikation auf die Strahlen- bzw. systemische Therapie vorliegt, ist in diesem Fall das beobachtende Abwarten angezeigt. Weder das beobachtende Abwarten noch die Rituximab-Monotherapie haben eine kurative Therapieintention [2].

Sobald eine Therapieindikation vorliegt, besteht neben den bereits genannten Therapieoptionen noch eine Empfehlung für den Einsatz einer Induktionstherapie mit einer Chemoimmuntherapie. Diese Chemoimmuntherapie besteht aus der Kombination eines anti-CD20-Antikörpers (Rituximab oder Obinutuzumab) mit einer Chemotherapie, wie sie auch für fortgeschrittene Stadien empfohlen und im Folgenden näher beschrieben wird. Für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie infrage kommen, kann weiterhin die Rituximab-Monotherapie eingesetzt werden [2].

Das klassische FL wird in über 80 % der Fälle erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert [2]. Für die Behandlung der betroffenen Patienten mit FL in den Stadien III oder IV ist die Symptomatik ausschlaggebend. Wie oben beschrieben, wird die Einleitung einer systemischen Therapie anhand der modifizierten GELF-Kriterien entschieden, welche die relevante Symptomatik beim FL berücksichtigen [1]. Für asymptomatische Patienten ohne Indikation für eine Systemtherapie wird beobachtendes Abwarten empfohlen, da in diesem Fall keine Überlebensvorteile durch eine frühe Behandlung mit Rituximab oder einer Chemotherapie erzielt werden [18, 19]. Bei Vorliegen von Symptomen entsprechend den GELF-Kriterien entscheidet der Allgemeinzustand des Patienten über das weitere therapeutische Vorgehen. Ist der Allgemeinzustand des Patienten schlecht, wird meist eine Chemotherapiegabe vermieden und stattdessen eine Rituximab-Monotherapie oder die bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care, BSC) angewendet. Auch die Gabe von Chlorambucil wird in diesem Fall empfohlen [2]. Hingegen wird bei einem guten Allgemeinzustand des Patienten eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab oder Obinutuzumab in Kombination mit einem Chemotherapie-Regime bestehend aus Bendamustin oder Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) oder Cyclophosphamid, Vincristin und Predniso(lo)n (CVP) empfohlen. Dabei stellt eine Kombination der anti-CD20-Antikörper mit CHOP aufgrund geringer Stammzelltoxizität eine gute Behandlungsoption für jüngere Patienten dar, während CVP und Bendamustin aufgrund ihrer guten Verträglichkeit oft bei älteren Patienten angewendet werden. Auch eine Rituximab-Monotherapie kann bei geringer Tumorlast und Unverträglichkeiten gegenüber einer Chemotherapie eingesetzt werden. Bei gutem Ansprechen und einer kompletten oder partiellen Remission kann nach dieser Induktionstherapie anschließend eine Erhaltungstherapie jeweils mit dem eingesetzten anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Obinutuzumab) für bis zu zwei Jahre durchgeführt werden [2]. Es konnte gezeigt werden, dass eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach Ansprechen auf eine Chemoimmuntherapie in der Erstlinie mit kompletter oder partieller Remission zu Vorteilen im PFS, nicht jedoch im OS, führt [20]. Im Fall von Patienten mit intermediärem bis hohem Rezidivrisiko (FLIPI 2 – 5) wurde gezeigt, dass eine initiale Obinutuzumab-Chemotherapie-Kombination gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie im Vergleich mit einer initialen Rituximab-Chemotherapie-Kombination gefolgt von einer Rituximab-

Erhaltungstherapie, hinsichtlich des PFS signifikant überlegen war. Diese statistisch signifikante Überlegenheit zeigte sich nicht für den Endpunkt Gesamtüberleben [21-23]. Die erwarteten Vorteile im PFS müssen stets im Einzelfall gegenüber den Nachteilen einer verlängerten Immunsuppression durch die Erhaltungstherapie abgewogen werden [2].

Rezidivtherapie Zweitlinie

Bei den meisten Patienten tritt im Laufe der Zeit ein Rezidiv auf [4]. Eine Therapieindikation besteht wie initial bei Auftreten von Symptomen oder Befunden gemäß den modifizierten GELF-Kriterien. Vor Einleitung einer systemischen Therapie wird empfohlen, jeweils die Transformation des FL in ein DLBCL histologisch abzuklären. Die Wahl der Therapie richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten. Bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten soll der Einsatz einer Chemotherapie vermieden werden und stattdessen eine patientenindividuelle Therapie erfolgen. Dies umfasst den Ansatz der BSC, eine Rituximab-Monotherapie oder die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid (R²) [2]. Befindet sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand wird zwischen einem Früh- und einem Spätrezidiv unterschieden, wobei das Auftreten eines Rezidivs weniger als zwei Jahre nach Einleitung der Erstlinientherapie als Frührezidiv bewertet wird. Diese Patienten werden als POD24 definiert und weisen eine besonders schlechte Prognose auf. Bei 20 % der Patienten tritt ein solches Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten nach Beginn einer Erstlinienbehandlung auf [1]. Zur Anwendung kommen in diesem Fall die Kombination von Obinutuzumab und Bendamustin, R² oder eine autologe Stammzelltransplantation. Tritt ein Rezidiv weniger als sechs Monate nach initialer Chemoimmuntherapie mit Rituximab auf, führt die Anwendung der Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin mit nachfolgender Obinutuzumab-Erhaltungstherapie zu Vorteilen im PFS und OS gegenüber einer Bendamustin-Monotherapie und wird daher empfohlen [2, 9, 24]. Beim Auftreten von Spätrezidiven wird die Anwendung von R² oder einer Chemoimmuntherapie mit einem anti-CD20-Antikörper sowohl mit als auch ohne nachfolgender Erhaltungstherapie empfohlen [2]. Eine Chemoimmuntherapie als Rezidivtherapie sieht entsprechend der Empfehlung deutscher Leitlinien die erneute Behandlung mit dem Regime der Erstlinie oder präferentiell einen Wechsel der Chemotherapie vor [1, 2].

Die Behandlung von Rezidiven richtet sich somit einerseits nach der Zeit des Auftretens des Rezidivs und andererseits nach der erfolgten Vortherapie. Demnach ist sie folglich als patientenindividuell zu betrachten.

Rezidivtherapie Drittlinie und spätere Linien

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Rezidivs ist aufgrund eines Mangels an Therapien, welche eine dauerhafte Remission erzielen können, sowie dem langfristigen Verlauf des FL hoch [1, 4, 25]. In diesem Fall wird in den Leitlinien neben einem weiteren Einsatz von R² oder einer Chemoimmuntherapie mit einem anti-CD20-Antikörper auch eine allogene Stammzelltransplantation mit kurativer Intention empfohlen. Letztere stellt ausschließlich für jüngere Patienten bzw. Patienten mit gutem Allgemeinzustand eine Option dar und wird hauptsächlich in Einzelfällen bei einem Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation und bevorzugt im Rahmen klinischer Studien angewendet [2]. Des Weiteren sind für den

Einsatz ab der dritten Therapielinie auch der bispezifische anti-CD3/CD20-Antikörper Mosunetuzumab sowie die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel zugelassen und werden von der DGHO-Leitlinie empfohlen [2, 26, 27]. Der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor Idelalisib ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit FL, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist. Empfohlen wird die Behandlung mit Idelalisib ab dem dritten Rezidiv [2, 28]. Zudem ist der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung des r/r FL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien zugelassen [29].

Ab der vierten Therapielinie werden die genannten Optionen durch die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel ergänzt, welche zur Behandlung von Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Behandlungen zugelassen ist und für die eine Empfehlung der DGHO vorliegt [2, 30].

Die Krankheitsverläufe des FL sind insgesamt sehr heterogen und die Therapieentscheidung sowohl in der Erstlinie als auch in darauffolgenden Therapielinien hängt stark von der individuellen Situation des Patienten ab. Der Allgemeinzustand, Vortherapien, Komorbiditäten sowie prognostische Faktoren und individuelle Präferenzen des Patienten spielen dabei eine wichtige Rolle [2, 4]. Daher besteht ein großer Bedarf an weiteren, innovativen Therapieoptionen, die besonders auch bei vortherapierten Patienten und Patienten mit erhöhtem Risiko ein gutes Ansprechen erreichen, um Optionen für eine patientenindividuelle Behandlung auch in fortgeschrittenen Therapielinien zu ermöglichen.

Therapeutischer Bedarf

Das FL zeigt durch seinen indolenten Charakter in den meisten Fällen einen langfristigen Verlauf. Das Auftreten eines Rezidivs ist kaum zu vermeiden, da bisher wirksame Therapieoptionen fehlen, welche eine langfristige und tiefe Remission erzielen können. Das FL gilt im fortgeschrittenen Stadium weiterhin als in der Regel nicht kurativ therapierbar.

Mit jeder weiteren Therapielinie nimmt die Dauer des Ansprechens ab [13]. Für FL-Patienten in der dritten oder weiterführenden Therapielinie (3L+) ist sowohl die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) mit 58,47 %, als auch das mediane PFS mit 9,78 Monaten niedrig, wie eine aktuelle Meta-Analyse zeigt, welche r/r FL-Patienten mit einer Vorbehandlung mit einem anti-CD20-Antikörper und eines Alkylans in Mono- oder Kombinationstherapie berücksichtigt [31]. Neben den Ansprechraten sinkt auch die Lebensqualität der Patienten mit dem Auftreten eines oder mehrerer Rezidive stark [32]. Besonders für FL-Patienten im fortgeschrittenen Stadium besteht zudem das Risiko des Übergangs in eine aggressive Form des FL (FL Grad 3B), einer Transformation in das DLBCL, welche eine schlechtere Prognose für die Patienten zur Folge hat oder, seltener, in ein Burkitt-Lymphom [33-35].

Insgesamt zeigt sich daher ein großer therapeutischer Bedarf an innovativen und wirksamen Therapieoptionen für Patienten mit r/r FL. Besonders für die Behandlung von Risikopatienten besteht ein dringender Bedarf an alternativen Therapieoptionen, da vor allem im Falle eines frühen Rezidivs ein Wechsel der initialen Therapie erfolgen sollte [1]. Zu den Risikopatienten

zählen neben den Patienten mit einer eingeschränkten Prognose anhand des FLIPI-Scores, die POD24-Patienten, bei welchen ein Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach Initiierung der Erstlinienbehandlung auftritt, sowie einfach oder mehrfach refraktäre Patienten, für die nur begrenzte Therapieoptionen verbleiben [36]. Durch die wiederholten Behandlungen im Krankheitsverlauf des FL stellen zudem kumulative Toxizitäten ein großes Problem dar. Vor allem kumulative Antrazyklintoxizitäten sowie die erhöhte Entstehungsrate von Sekundärneoplasien bei Gabe von Fludarabin sind bei der Behandlung von r/r FL-Patienten in fortgeschrittenen Therapielinien zu beachten [1]. Neue, wirksame Therapien, welche mit möglichst wenig Nebenwirkungen verbunden sind, können die Situation dieser Patienten deutlich verbessern.

Die Behandlung des r/r FL erfordert einen patientenindividuellen Ansatz unter Beachtung der Vortherapien, der Komorbiditäten und des jeweiligen Allgemeinzustandes sowie prognostischer Faktoren [2, 4]. Der einzig kurative Ansatz, welcher für Patienten in der Drittlinie empfohlen wird, ist das Durchführen einer allogenen Stammzelltransplantation. Diese wird in der Regel erst nach Versagen einer vorherigen autologen Stammzelltransplantation vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien durchgeführt und ist nur in seltenen Fällen eine Option [2].

Des Weiteren können r/r FL-Patienten in der Praxis der Drittlinie mit Rituximab-basierten Chemoimmuntherapien behandelt werden. Wenngleich dies einen zulassungsüberschreitenden Einsatz dieser Regime darstellt, ist die erneute Behandlung unter Berücksichtigung der Vorbehandlung des Patienten in den früheren Therapielinien weiterhin eine in der Leitlinie empfohlene Option [1]. Auch eine Monotherapie mit Rituximab oder die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid können in der Drittlinie insbesondere bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand angewendet werden, um die Belastung durch eine Chemotherapiegabe zu vermeiden. Eine Kombinationstherapie aus Rituximab und Lenalidomid ist dabei einer Rituximab-Monotherapie im Hinblick auf das PFS und das OS in fortgeschrittenen Therapielinien überlegen [2, 37]. Allerdings kann Lenalidomid bei den meist älteren Patienten im Falle einer reduzierten Nierenfunktion nur dosisreduziert eingesetzt werden [38].

Bei r/r FL-Patienten, welche auf eine Behandlung einer Rituximab-Monotherapie oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht ansprechen oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient werden, kann eine Chemoimmuntherapie basierend auf dem anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin durchgeführt werden [39]. In der Erstlinie zeigt sich beim Vergleich von Rituximab-basierten Chemoimmuntherapien mit Obinutuzumab-basierten Chemoimmuntherapien und entsprechender Erhaltungstherapie ein Vorteil im PFS für Obinutuzumab, jedoch mit einer erhöhten Frequenz hochgradiger Nebenwirkungen bei simultanem medianen OS [4, 21-23]. Obinutuzumab ist Rituximab bezogen auf die ORR auch im rezidivierten Setting überlegen, zeigt in diesem Fall jedoch keine Unterschiede im PFS [4, 40]. Für die Behandlung des r/r FL in fortgeschrittenen Therapielinien ist Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin zugelassen, bei dessen Anwendung allerdings die daraus folgende langfristige Beeinträchtigung der T-Zellfunktion beachtet

werden muss. Diese kann den Erfolg nachfolgender Therapien mit bispezifischen anti-CD3/CD20-Antikörpern sowie von CAR-T-Zelltherapien und Behandlungen beeinflussen, die eine gewisse T-Zellfunktion voraussetzen [2, 39, 41].

Eine innovative Therapieoption für r/r FL-Patienten stellt der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab dar, welcher eine gute Wirksamkeit im stark vorbehandelten Setting zeigt und für die intravenöse Behandlung von r/r FL-Patienten ab der Drittlinie zugelassen ist [26, 42]. Hierbei kann es zur Entwicklung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) besonders zu Beginn der Anwendung sowie zu länger andauernden Neutropenien kommen [2, 26].

Auch CAR-T-Zelltherapien stellen einen innovativen Ansatz für Patienten mit r/r FL in fortgeschrittenen Therapielinien dar und zeigen bei vorbehandelten Patienten ab der Drittlinie hohe Ansprechraten und ein tolerables Sicherheitsprofil [2]. Die Lymphozytendepletion (LD) oder Konditionierung ist ein wesentlicher und notwendiger Schritt bei der Anwendung von CAR-T-Zelltherapien. Die meisten LD-Therapien führen jedoch zu einer breiten und relativ unspezifischen Unterdrückung von T-Zellen und anderen hämatopoetischen Zellen, was zu schweren Nebenwirkungen, insbesondere Infektionen, führen kann. Für die CAR-T-Zelltherapie stellen besonders CRS und ebenfalls langanhaltende Neutropenien Nebenwirkungen dar [27, 30]. Im Fall von Tisagenlecleucel, welches für r/r FL-Patienten nach mindestens zwei systemischen Vortherapien zugelassen ist, wurde zudem das Auftreten eines Immuneffektorzellassozierten Neurotoxizitätssyndroms (Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) des Grades 3 bei 4 % und des Grades 4 bei 1 % der Patienten beobachtet [2, 27, 43]. Auch im Fall von Axicabtagen-Ciloleucel, einer CAR-T-Zelltherapie, welche für r/r FL-Patienten ab der Viertlinie zugelassen ist, wurden neurologische Nebenwirkungen bei einer Mehrheit der Patienten berichtet [2, 30, 44]. CAR-T-Zelltherapien werden im Falle des FL nicht als kurative Therapieoptionen eingestuft [2]. Es wurde zusätzlich ein Risiko für sekundäre T-Zell-Malignitäten für diese Wirkstoffklasse identifiziert, so dass Patienten, die mit CAR-T-Zelltherapien behandelt werden, lebenslang auf das Auftreten sekundärer Malignitäten überwacht werden [45]. Zudem stellen CAR-T-Zelltherapien aufgrund ihrer hochkomplexen Herstellungsweise hohe Ansprüche an die Logistik und Versorgungsstrukturen und dürfen nur an spezialisierten Zentren mit entsprechenden Qualitätsstandards und Kapazitäten zur Ausführung einer solchen Therapie durchgeführt werden. Dies kann zu zusätzliche Limitationen in der Verfügbarkeit führen.

Der PI3K-Inhibitor Idelalisib ist als Monotherapie für doppelt-refraktäre FL-Patienten ab der Drittlinie zugelassen. Allerdings ist die Anwendung mit starken Nebenwirkungen und einer erhöhten Sterblichkeit durch opportunistische Infektionen verbunden. Eine engmaschige Überwachung auf Cytomegalovirus-Infektionen sowie die Prophylaxe gegen eine durch *Pneumocystis jirovecii* ausgelöste Pneumonie wird empfohlen [2, 9, 28].

Des Weiteren ist der BTK-Inhibitor Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von r/r FL-Patienten ab der Drittlinie zugelassen. Allerdings stellen Neutropenien, Thrombozytopenien sowie Pneumonien sehr häufige Nebenwirkungen dar. Diese entsprechen in einem Drittel (Thrombozytopenie) bis zwei Dritteln (Neutropenie) der Fälle einem Grad 3

oder höher. Da zudem schwerwiegende und tödlich verlaufende Blutungsereignisse bei der Anwendung von Zanubrutinib beobachtet wurden, sollen Patienten auf Anzeichen von Blutungen überwacht werden [29].

Zusammengefasst stehen für Patienten mit r/r FL ab der Drittlinie verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, deren Einsatz aber durch verschiedene Faktoren limitiert ist.

Da im Regelfall keine Aussicht auf Heilung besteht, ist ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen bei Erhalt der Lebensqualität das vorrangige Therapieziel. Insgesamt soll in fortgeschrittenen Stadien des FL ein verlangsamtes Fortschreiten der Erkrankung bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität, welche auch durch das Vermeiden von kumulativen Toxizitäten gefördert wird, erzielt werden [1]. Daher besteht vor allem in diesen fortgeschrittenen Therapielinien ein hoher Bedarf an innovativen Therapieoptionen, die bei Patienten mit r/r FL und insbesondere den POD24- und (mehrfach) refraktären Patienten ein gutes Ansprechen erzielen und gleichzeitig gut verträglich und einfach anzuwenden sind.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Epcoritamab stellt als erster subkutaner bispezifischer Antikörper eine neue und wirksame Therapieoption für erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie dar. Das sehr gute Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab geht einher mit einer guten Wirksamkeit sowie einer stetigen Verbesserung des Gesundheitszustandes und dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten unter Therapie.

Die Zulassungsstudie GCT3013-01 schließt Patienten ein, bei denen durch zwei oder mehr vorherige Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erzielt werden konnte. Dieses Patientenkollektiv weist deshalb einen besonders hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an innovativen Therapieoptionen auf. Bei 57,0 % der eingeschlossenen Patienten hat die Erkrankung nicht auf die letzte systemische antineoplastische Therapie angesprochen (refraktär), bei 44,2 % der Patienten hat die Erkrankung nicht auf die erste Therapie angesprochen (primär refraktär) und 62,8 % der Patienten waren sowohl refraktär auf eine Therapie mit anti-CD20-Antikörper als auch mit einem alkylierenden Agens (doppeltrefraktär). In dieser schwer zu behandelnden, mehrfach rezidivierten und/oder refraktären Patientenpopulation wurde unter der Epcoritamab-Monotherapie in der Zulassungsstudie GCT3013-01 eine geschätzte Überlebensrate von 98,8 % gezeigt. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 5,7 Monaten trat lediglich ein OS Ereignis auf. Eine möglichst lange Überlebensdauer – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemotherapien – ist für Patienten mit r/r FL von extrem großer Bedeutung. Unter Epcoritamab wurden in der vorliegenden Studie GCT3013-01 hohe Ansprechraten von 86,0 % erreicht. 64 % der Patienten in der Studie zeigten ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR), welches bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (im Median 1,5 Monate) erreicht wurde. Das Erreichen eines CR ist für Patienten mit r/r FL von großer prognostischer Bedeutung. Die hohen Ansprechraten mit Epcoritamab gingen in der Zulassungsstudie einher mit einer für die betrachtete Patientenpopulation niedrigen Sterberate von 1,2 % (Modul 4A).

Das in der Studie angewendete drei-stufige Aufdosierungsschema resultiert in einem sehr guten Sicherheitsprofil. In dieser Studie traten bei zulassungskonformer Aufdosierung ausschließlich CRS niedrigen Grades auf. Ebenfalls wurden keine ICANS oder CTLS jeglichen Grades verzeichnet. Der Großteil der aufgetretenen CRS entsprach dem Grad 1 (39,5 %) und nur bei 9,3% der Patienten trat ein CRS von Grad 2 auf. Zusammen mit einer schnellen, subkutanen Verabreichung bei der Behandlung von r/r FL-Patienten mit Epcoritamab führt dies insgesamt zu einer geringen Therapielast bei gleichzeitigem gutem Ansprechen des besonders prekären Patientenkollektivs. Somit konnten im Vergleich zu den aktuell zugelassenen Immuntherapien durch das drei-stufige Aufdosierungsschema unter Epcoritamab das klinisch relevante Auftreten von CRS Grad ≥ 3 gänzlich vermieden werden.

Durch die Anwendung von Epcoritamab als Monotherapie kann eine meist durch Chemotherapiegabe beförderte Akkumulation von Toxizitäten bei den teilweise bereits stark vorbehandelten Patienten vermieden werden. Die durch Epcoritamab gegen CD20-positive B-Zellen gerichtete T-Zell-vermittelte Zytotoxizität wird ausschließlich bei Bindung beider Antigene (CD3 und CD20) spezifisch ausgelöst. Zudem werden durch spezielle Modifikationen weitere, unspezifische antikörpervermittelte Immunreaktionen verhindert.

Weiterhin bietet Epcoritamab zusätzlich zum neuen Wirkmechanismus der bispezifischen Antikörper eine subkutane und durch das kleine Volumen von maximal 1 ml schnelle und einfache Verabreichung, welche ambulant und dadurch arzt- und patientenfreundlich durchgeführt werden kann. Durch das optimierte drei-stufige Aufdosierungsschema kann eine frühzeitige Gabe der ersten vollen Dosis im ersten Zyklus und gleichzeitig ein sehr gutes Sicherheitsprofil gewährleistet werden.

Epcoritamab zeigt im FL in fortgeschrittenen Therapielinien eine gute Wirksamkeit und bietet auch stark vorbehandelten, POD24- sowie (mehrfach) refraktären Patienten die Aussicht auf ein gutes Ansprechen und eine langanhaltende Remission. Somit steht mit Epcoritamab für Patienten, bei denen durch bisherige Therapien keine nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, eine neue hochwirksame und verträgliche ambulante Therapieoption zur Verfügung, die Chemotherapie-frei ist und subkutan mit einer geringen Therapielast für den Patienten und den Arzt verabreicht werden kann.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Prävalenz und Inzidenz des FL

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Epcoritamab ist die Behandlung erwachsener Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. Das FL ist das häufigste indolente NHL in Westeuropa und den Vereinigten Staaten von Amerika und macht 20 – 35 % aller neu diagnostizierten NHL aus [2, 46]. Das FL tritt überwiegend bei älteren Patienten im Alter von 60 – 65 Jahren auf, die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 87 % [2, 46]. Für eine genaue und aktuelle Schätzung der Inzidenz und Prävalenz wurden Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten in Deutschland (ZfKD) des Robert Koch-Instituts, Daten einer Kassendatenanalyse der AOK PLUS, sowie der InGef-Routinedatenanalyse eines vorherigen Dossiers herangezogen.

Inzidenz auf Basis der Daten des ZfKD in Deutschland

Die Datenbank des ZfKD veröffentlicht regelmäßig die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland. Für das FL liegen in der Datenbank des ZfKD Angaben zur Fallzahl und zur Rohen Rate der Inzidenz für Patienten mit der Diagnose C82 nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), German Modification (ICD-10-GM) vor und werden im Folgenden herangezogen [47].

Tabelle 3-4: Inzidenz des FL in Deutschland

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Inzidenz – Fallzahlen in Deutschland								
weiblich	1.604	1.633	1.695	1.631	1.669	1.598	1.589	1.541
männlich	1.387	1.472	1.522	1.597	1.601	1.575	1.582	1.628
gesamt	2.991	3.105	3.217	3.228	3.270	3.173	3.171	3.169
Inzidenz – Rohe Rate pro 100.000 Einwohner								
weiblich	3,9	4,0	4,1	3,9	4,0	3,8	3,8	3,7
männlich	3,5	3,7	3,8	4,0	3,9	3,9	3,9	4,0
gesamt	3,7	3,9	4,0	4,0	4,0	3,8	3,8	3,8
FL: Follikuläres Lymphom Quelle: [47]								

Die Daten zur Inzidenz des FL aus dem ZfKD zeigen für Männer und Frauen ähnliche Erkrankungsraten. Während die Neuerkrankungen in den Jahren 2012 – 2016 stetig anstiegen, kann in den Jahren 2017 – 2019 eine abnehmende Tendenz für Neuerkrankungen beobachtet werden (Tabelle 3-4).

Prävalenz auf Basis einer Kassendatenanalyse

Da das ZfKD keine separaten Daten für die Prävalenz des FL Grade 1 – 3A bietet und die Daten zur Prävalenz lediglich für alle ICD-10-Codes der NHL (C82 – C88) zusammengefasst dargestellt werden, wird zur Ermittlung der Prävalenz im vorliegenden Anwendungsgebiet die Datenbank der AOK PLUS herangezogen. Bei dieser deutschen Krankenkasse sind rund 3,6 Millionen Menschen (vorwiegend in den Bundesländern Sachsen und Thüringen) gesetzlich versichert. Deutsche Versicherungsdaten beinhalten Informationen über soziodemografische Daten der Patienten sowie über Diagnosen, Behandlungen und Kosten aus Daten der Primärversorgung, Arzneimittel, Krankenhausaufenthalte und Arbeitsunfähigkeit und sind eine valide und häufig genutzte Quelle für die Analyse aktueller Behandlungssituationen und Behandlungsmuster im Versorgungsalltag. Das Cytel/Ingress-Health hat in Kooperation mit dem Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e. V. eine retrospektive Analyse von Kohorten basierend auf Versicherungsdaten aus dem Zeitraum vom 01. Januar 2010 – 31. Dezember 2021 durchgeführt. In dieser Querschnittsstudie wurde anhand der anonymisierten Daten die Anzahl der prävalenten FL-Patienten (ICD-10-GM-Code C82) in den Jahren 2019 – 2020 ermittelt [48, 49]. Es ist davon auszugehen, dass die darin ermittelte Population repräsentativ für die Zielpopulation und auch für die Gesamtpopulation der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist.

Das Anwendungsgebiet von Epcoritamab umfasst erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. Das FL Grade 1 – 3A unterscheidet sich in den Behandlungsempfehlungen von der aggressiven Form des FL Grad 3B, welches sich nach den Therapieempfehlungen des DLBCL richtet [1, 4]. Zur Ermittlung der Zielpopulation im

vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird daher die Patientenpopulation FL Grade 1 – 3A berücksichtigt. Zur Bestimmung der Prävalenz des FL Grade 1 – 3A wird die Differenz der Angaben zum Gesamt-FL C82 und der Angaben zu FL Grad 3B (C82.4) herangezogen. Zur Abschätzung der Prävalenz-Fallzahlen in den Jahren 2019 und 2020 werden Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur erwachsenen Gesamtbevölkerung in diesen Jahren verwendet (2019: 69.488.809; 2020: 69.411.087 [50]) und mit den Prävalenzdaten multipliziert. Aus den Kassendaten geht hervor, dass das FL etwas seltener bei Männern auftritt (44,5 %) und überwiegend bei älteren Patienten mit einem mittleren Erkrankungsalter von 67 Jahren auftritt [48, 49]. Die Angaben zur Prävalenz sowie der berechneten Fallzahlen des FL in Deutschland können Tabelle 3-5 entnommen werden.

Tabelle 3-5: Prävalenz des FL in Deutschland

	Prävalenz FL Rohe Rate pro 100.000 Einwohner			Prävalenz Fallzahlen FL für Erwachsene in Deutschland
	FL gesamt (C82)	FL Grad 3B (C82.4)	FL Grade 1 – 3A (C82.0-82.3)	
2019				
Rohe Rate	18,10	1,25	16,85	11.709
Altersadjustiert	17,19	1,16	16,03	11.139
Geschlechtsadjustiert	18,01	1,25	16,76	11.646
Alters- und geschlechtsadjustiert	16,72	1,16	15,56	10.812
2020				
Rohe Rate	18,99	1,38	17,61	12.223
Altersadjustiert	18,15	1,29	16,86	11.703
Geschlechtsadjustiert	18,94	1,39	17,55	12.182
Alters- und geschlechtsadjustiert	17,64	1,26	16,38	11.370
FL: Follikuläres Lymphom Quelle: [48, 49, 51]				

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

Prognose der Inzidenz des FL

Für eine Abschätzung der zu erwartenden Veränderung der Inzidenz des FL in Deutschland für die nächsten fünf Jahre wird zunächst die rohe Inzidenzrate für die Jahre 2024 – 2029 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz für die Jahre 2024 – 2029 berechnet.

Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die für das FL vom ZfKD veröffentlichten Daten zur Inzidenz (Tabelle 3-4). Für die Schätzung der Inzidenzraten wird von einer leicht abnehmenden Inzidenz ausgegangen. Die Inzidenzprognose für die Jahre 2024 – 2029 basiert auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2012 – 2019. Die Inzidenz-Fallzahl für das aktuelle Kalenderjahr 2024 und die kommenden fünf Jahre (2025 – 2029) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet. Für das Jahr 2024 ergibt sich somit eine prognostizierte Inzidenz von 3.244 Neuerkrankungen für das FL in Deutschland [51]. Die Ergebnisse der Berechnung sind in Tabelle 3-6 zusammengefasst.

Prognose der Prävalenz des FL

Um eine Prognose der zu erwartenden Veränderung der Prävalenz des FL Grade 1 – 3A in Deutschland für die nächsten fünf Jahre zu ermitteln, werden die Daten der AOK PLUS-Kassendatenanalyse aus Tabelle 3-5 herangezogen. Das ZfKD bietet keine separaten Daten für die Prävalenz des FL (C82), die Daten zur Prävalenz werden lediglich für alle ICD-10-Codes der NHL (C82 – C88) zusammengefasst bereitgestellt. Die AOK PLUS-Kassendatenanalyse enthält nur Daten zur Prävalenz des FL in Deutschland aus den Jahren 2019 und 2020. Für eine genauere Prognose der zeitlichen Entwicklung wird aus diesem Grund die Steigerungsrate der Jahre 2018 – 2021 eines bereits bewerteten Nutzendossiers (Zanubrutinib 2023-12-15-D-1002) herangezogen [52, 53]. Die darin verwendete InGef-Routinedatenanalyse für die Jahre 2016 – 2021 umfasst ausschließlich erwachsene Patienten mit FL-Diagnose aus der deutschen Bevölkerung. Mithilfe einer linearen Extrapolation dieser Daten wird die Steigerung der Prävalenz berechnet. Unter Anwendung der berechneten Steigerung auf die Prävalenzdaten der AOK PLUS-Kassendatenanalyse der Jahre 2019 und 2020 wird eine Prognose der prävalenten Fallzahlen für die Jahre 2024 – 2029 errechnet. Zur Berechnung der Rohen Rate der Prävalenz dient die Fallzahl und die Vorausberechnung der erwachsenen Bevölkerung für die Jahre 2024 – 2029. Bei der Entwicklung der geschätzten Prävalenz kann in den Jahren von 2024 – 2029 insgesamt von einer Zunahme ausgegangen werden. Für das Jahr 2024 ergibt sich eine prognostizierte Prävalenz von 12.790 Fällen für das FL Grade 1 – 3A in Deutschland [51]. Die Ergebnisse der Berechnung sind der Tabelle 3-7 zu entnehmen.

Tabelle 3-6: Geschätzte Inzidenz FL Grade 1 – 3A für die Gesamtbevölkerung in Deutschland in den Jahren 2024 – 2029

Jahr	Bevölkerungs- entwicklung ^a	Inzidenz	
		Rate (Fälle pro 100.000 Einwohner)	Fallzahlen
2024	84.620.800	3,83	3.244
2025	84.756.900	3,83	3.246
2026	84.877.900	3,82	3.246
2027	84.977.400	3,82	3.246
2028	85.055.900	3,81	3.245
2029	85.113.900	3,81	3.243

a: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 30. Juni 2023) des Statistischen Bundesamtes, Variante 2 (Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat)
FL: Follikuläres Lymphom
Quelle: [51]

Tabelle 3-7: Geschätzte Prävalenz FL Grade 1 – 3A bei Erwachsenen in Deutschland in den Jahren 2024 – 2029

Jahr	Entwicklung der Erwachsenen- Bevölkerung ^a	Prävalenz	
		Rate (Fälle pro 100.000 Einwohner)	Fallzahlen ^b
2024	70.139.900	18,23	12.790
2025	70.200.500	18,72	13.145
2026	70.259.600	19,21	13.500
2027	70.287.700	19,71	13.855
2028	70.314.900	20,21	14.210
2029	70.314.700	20,71	14.565

a: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Alter \geq 18 Jahre (Basis: 30. Juni 2023) des Statistischen Bundesamtes, Variante 2 (Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat)
b: Angenommene Daten für die Prävalenz entsprechend den in Tabelle 3-5 beschriebenen alters- und geschlechtsadjustierten Raten für die erwachsene Bevölkerung
FL: Follikuläres Lymphom
Quelle: [51]

Im Zeitverlauf bleibt die Inzidenz der FL-Patienten weitgehend stabil, während gleichzeitig eine zunehmende Prävalenz zu verzeichnen ist. Durch den Fortschritt der verfügbaren Therapiemöglichkeiten wird die Lebenserwartung der FL-Patienten verbessert. Die verlängerte Überlebenszeit der Betroffenen führt somit zu einer Zunahme der prävalenten Fälle.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Epcoritamab	491 (384 – 598)	427 (334 – 520)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Patienten im Anwendungsgebiet

Bereits in vorhergehenden Nutzendossiers finden sich Angaben zur Größe der Population der r/r FL-Patienten in der dritten oder weiterführenden Therapielinie (Duvelisib 2022-02-01-D-785, Tisagenlecleucel 2022-06-01-D-831, Mosunetuzumab 2022-07-01-D-825, Zanubrutinib 2023-12-15-D-1002; nur ab der vierten Therapielinie: Axicabtagen-Ciloleucel 2022-11-15-D-889). Im Verfahren zu Duvelisib für Patienten ab der Drittlinie merkt der G-BA in den Tragenden Gründen an, dass die ermittelte Anzahl der Patienten aufgrund methodischer Schwächen mit erheblicher Unsicherheit behaftet ist [54]. Im Verfahren zu Tisagenlecleucel kommentiert der G-BA, dass die vorgelegte Anzahl von Patienten im Anwendungsgebiet adäquater als die im Verfahren zu Duvelisib dargestellte Anzahl ist, und stellt auf die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers abgegebene Patientenzahl ab. Trotzdem merkt der G-BA

an, dass die Herleitung der Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet ist, die sich auf die einbezogenen ICD-10-GM-Codes und der Anzahl und Art der Vortherapien beziehen [52]. Im Verfahren zu Mosunetuzumab sieht der G-BA keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber diesen Patientenzahlen und zieht nach wie vor die Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Tisagenlecleucel heran (GKV-Zielpopulation von 647 – 686 Patienten in der Drittlinie), deren Berechnung allein auf aktuellen Daten aus Deutschland beruht [55]. Im Verfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel, welches für Patienten ab der Viertlinie zugelassen ist, wurden für die GKV-Zielpopulation in der Drittlinie 172 – 742 Patienten berechnet. In den Tragenden Gründen merkt der G-BA an, dass auch diese Angaben aufgrund von Unsicherheiten in der Herleitung der Prävalenz des FL und der eingeschränkten Übertragbarkeit von Anteilswerten zu Therapielinien aus den herangezogenen Studien mit Unsicherheit behaftet sind [56]. Im Verfahren zu Zanubrutinib, welches in Kombination mit Obinutuzumab für r/r FL-Patienten ab der Drittlinie zugelassen ist, wurden für die GKV-Zielpopulation in der Drittlinie 370 – 844 Patienten berechnet. Der G-BA legt die Angaben aus dem Dossier dem Beschluss zugrunde [57]. Nach wie vor bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz des r/r FL in der dritten oder weiterführenden Therapielinie in Deutschland. Insbesondere in Ermangelung passender Literaturangaben stellen Kassendaten eine geeignete Basis für eine transparentere Herleitung von Patientenzahlen dar [58]. Die Verwendung deutscher Diagnose- und Behandlungsdaten anstelle von internationalen Literaturdaten reduziert die Unsicherheit bezüglich der Patientenzahlen in der Zielpopulation und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Auch in der Nutzenbewertung zu Zanubrutinib wurde eine Kassendatenanalyse zur Berechnung der Anzahl erwachsener Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr Therapielinien einer systemischen Therapie herangezogen [53]. Die dort ermittelte Patientenzahl wurde im Vergleich zu vorherigen Verfahren als adäquater beurteilt, da es sich in der Herleitung der Patientenzahlen um einen längeren Beobachtungszeitraum, aktuellere Daten und detailliertere Angaben zur Abgrenzung der Therapielinien im Vergleich zu vorangegangenen Verfahren handelt [57].

Zur Bestimmung der Patienten im Anwendungsgebiet wird der Anteil erwachsener Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie berechnet. Dazu werden Daten der AOK PLUS-Kassendatenanalyse und Daten aus der Sekundärliteratur verwendet. Ergänzend dazu werden Daten eines vorhergehenden Nutzendossiers (Zanubrutinib 2023-12-15-D-1002) herangezogen. Die darin verwendete retrospektive InGef-Routinedatenanalyse, die zur Ermittlung erwachsener Patienten mit FL-Diagnose herangezogen wurde, basiert auf Daten von ca. 9 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland aus den Jahren 2016 – 2021 [53]. Für die nachfolgende Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation stellen diese beiden Datensätze vor dem Hintergrund der im Indikationsgebiet vorherrschenden Unsicherheit die bestverfügbare Grundlage dar. Zuzüglich zu der bereits bewerteten InGef-Routinedatenanalyse liefert die AOK PLUS-Kassendatenanalyse einen zweiten repräsentativen Datensatz für deutsche Versicherte, in welchem auf Basis der analogen Methodik Patienten mit einer gesicherten FL-Diagnose erhoben wurden. In der folgenden Berechnung definieren diese beiden repräsentativen Datensätze deutscher Versicherter die Ober- und Untergrenze und verbessern somit die

Validität der weiterhin limitierten Schätzung, sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Schritt 1: Vorausberechnete Prävalenz des FL Grade 1 – 3A im Jahr 2024

Als Grundlage für die Berechnung der GKV-Zielpopulation wird der Anteil der erwachsenen prävalenten Patienten mit einem FL Grade 1 – 3A im Jahr 2024 herangezogen. Als Untergrenze dient die eigens prognostizierte Anzahl an Patienten im Jahr 2024 (12.790 Patienten) aus Tabelle 3-7, die analog zur veröffentlichten Methodik im Nutzendossier von Zanubrutinib 2023-12-15-D-1002 auf Basis der AOK PLUS-Kassendatenanalyse durchgeführt wurde. Als Obergrenze wird die prognostizierte Prävalenz-Fallzahl eines vorhergehenden Nutzendossiers (Zanubrutinib 2023-12-15-D-1002) herangezogen. Mithilfe einer linearen Fortschreibung der Daten wurde eine Prognose der Prävalenz-Fallzahl der FL-Patienten Grade 1 – 3A errechnet, welche zum Jahr 2024 19.949 Patienten beträgt [53]. Es ergibt sich somit eine Spanne von 12.790 – 19.949 prävalenten Patienten mit FL Grade 1 – 3A als Basis für die Berechnung der Zielpopulation (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anzahl prävalenter Patienten mit FL Grade 1 – 3A im Jahr 2024

	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	
	Untergrenze	Obergrenze
Prävalenz des FL Grade 1 – 3A im Jahr 2024	12.790	19.949
FL: Follikuläres Lymphom Quelle: [48, 53]		

Schritt 2: Anteil der Patienten mit r/r FL Grade 1 – 3A in der 3L+

Für die weitere Berechnung der Zielpopulation wird der Anteil der Patienten mit einem r/r FL mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien auf die Anzahl der prävalenten Patienten mit einem FL Grade 1 – 3A angewendet. In der InGef-Routinedatenanalyse eines vorhergehenden Nutzendossiers (Zanubrutinib 2023-12-15-D-1002) wurde der Anteil der r/r FL-Patienten, welche mindestens eine Drittlinientherapie erhalten, ermittelt. Hierbei wurden zunächst Patienten berücksichtigt, welche von 2014 bis 2021 durchgängig versichert waren, eine FL-Diagnose nach ICD-10-GM-Code (C82, C82.0, C82.1, C82.3) im Jahr 2021 erhielten und Ende des Jahres 2021 volljährig waren. Von den identifizierten Patienten wurden dann die Vortherapien derjenigen Patienten, welche im Jahr 2022 eine FL-spezifische Therapie erhielten, genauer betrachtet. Aus dem Teil der Patienten, welche im Beobachtungszeitraum der Jahre 2014 bis 2022 mindestens zwei zuvor definierte FL-spezifischen Vortherapien erhielten, geht ein Anteil an Patienten, die im Jahr 2022 mindestens mit einer Drittlinientherapie begonnen haben, von 3,0 % hervor [53]. Unter Anwendung dieses Anteils ergibt sich eine Anzahl von 384 – 598 Patienten mit r/r FL in der 3L+ (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anteil der Patienten mit r/r FL Grade 1 – 3A in der 3L+

	Anteil	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	
		Untergrenze	Obergrenze
Anteil der Patienten mit r/r FL Grad 1 – 3A in der 3L+	3,0 %	384	598
3L+: Dritte oder weiterführende Therapielinie; FL: Follikuläres Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär Quelle: [48, 53]			

Schritt 3: Anteil der Patienten mit r/r FL Grade 1 – 3A in der 3L+ in der GKV

Für die Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV wurden die aktuellsten Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland, basierend auf Grundlage des Zensus 2011 [50] sowie die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [59] herangezogen (siehe Tabelle 3-11). Der Anteil der Patienten in der GKV innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung berechnet sich aus der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands. Im Jahr 2023 (Stand: August 2023) belief sich die Anzahl der GKV-Versicherten auf 73.630.000 Personen [59]. Gemäß dem Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes (Stand: 31. Dezember 2023) lebten im Jahr 2023 84.669.326 Menschen in Deutschland [50]. Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 87,0 %. Somit ergibt sich bezogen auf die in Schritt 2 ermittelte Anzahl von Patienten in der Zielpopulation, eine Anzahl von **334 – 520 Patienten mit r/r FL Grade 1 – 3A in der 3L+ in der GKV-Zielpopulation.**

Tabelle 3-11: Anteil der Patienten in der GKV

	Anteil	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	
		Untergrenze	Obergrenze
Anteil der Patienten mit r/r FL Grade 1 – 3A in der 3L+ in der GKV	87,0 %	334	520
3L+: Dritte oder weiterführende Therapielinie; FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidivierend oder refraktär Quelle: [50, 51, 59]			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Epcoritamab	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Zusatznutzen nicht belegt	427 (334 – 520)
FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidivierend oder refraktär			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation gemäß Tabelle 3-11 und wird im vorherigen Abschnitt erläutert. Es wird daher auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 genannt werden, verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Informationen für Abschnitt 3.2 entstammen einer händischen Literatursuche und der Fachinformation zu Epcoritamab [60].

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen [51]. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit einer Nachkommastelle gerundet dargestellt. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 018/033OL. Stand Juni 2020.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom. Stand April 2023.
3. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2020;95(3):316-27.
4. Rodgers TD, Barr PM. Management of relapsed follicular lymphoma. *Annals of Lymphoma.* 2021;5(14).
5. Kelly PN, Strasser A. The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumourigenesis and cancer therapy. *Cell Death Differ.* 2011;18(9):1414-24.
6. Dave SS, Wright G, Tan B, Rosenwald A, Gascoyne RD, Chan WC, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2159-69.
7. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. *Eur J Haematol.* 2019;103(3):152-63.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-48.

9. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Stand März 2021.
10. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4555-62.
11. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1111-22.
12. Sortais C, Lok A, Tessoulin B, Gastinne T, Mahé B, Dubruille V, et al. Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1595-604.
13. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2019;184(5):753-9.
14. Link BK, Day BM, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol.* 2019;184(4):660-3.
15. Alonso-Álvarez S, Manni M, Montoto S, Sarkozy C, Morschhauser F, Wondergem MJ, et al. Primary refractory follicular lymphoma: a poor outcome entity with high risk of transformation to aggressive B cell lymphoma. *Eur J Cancer.* 2021;157:132-9.
16. Linton K, Jurczak W, Lugtenburg P, Gyan E, Sureda Balari AM, Haaber Christensen J, et al. Epcoritamab SC Monotherapy Leads to Deep and Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: First Data Disclosure from the Epcore NHL-1 Follicular Lymphoma Dose-Expansion Cohort 2023.
17. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):86-92.
18. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9383):516-22.
19. Northend M, Wilson W, Clifton-Hadley L, Rana Z, Martin T-L, Young M, et al. Long Term Follow-up of International Randomised Phase 3 Study of Rituximab Versus a Watch and Wait Approach for Patients with Asymptomatic, Low Tumour Burden Follicular Lymphoma Shows Rituximab Is Highly Effective at Delaying Time to New Treatment without Detrimental Impact Following Next Line of Therapy. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):1456-8.
20. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2815-24.

21. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1331-44.
22. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(23):2395-404.
23. Townsend W, Hiddemann W, Buske C, Cartron G, Cunningham D, Dyer MJ, et al. S206: Obinutuzumab plus Chemotherapy demonstrates long-term Benefit over Rituximab plus Chemotherapy in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Final Analysis of the GALLIUM Study. *HemaSphere*. 2022;6:107-8.
24. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1081-93.
25. Matasar MJ, Luminari S, Barr PM, Barta SK, Danilov AV, Hill BT, et al. Follicular Lymphoma: Recent and Emerging Therapies, Treatment Strategies, and Remaining Unmet Needs. *Oncologist*. 2019;24(11):e1236-e50.
26. Roche Pharma AG. Fachinformation Lunsumio® 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung / 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2024.
27. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand: Februar. 2024.
28. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig (Idelalisib), Stand: Juni 2024.
29. BeiGene Germany GmbH. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib), Stand: April 2024.
30. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Yescarta®. Stand: April. 2024.
31. Kanters S, Ball G, Kahl B, Wiesinger A, Limbrick-Oldfield EH, Sudhindra A, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023;23(1):74.
32. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Annals of Oncology*. 2008;19(3):570-6.
33. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and Clinical Implications of Transformation of Follicular Lymphoma to Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(17):2426-33.
34. Shaver AC, Zimmerman D, Liu M, Vnencak-Jones C, Kim AS. Concurrent and Clonally Related Pediatric Follicular Lymphoma and Burkitt Lymphoma in a 5-Year-Old Boy. *Lab Med*. 2016;47(1):43-7.
35. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-Based Analysis of Incidence and Outcome of Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(32):5165-9.
36. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. *Oncology and Therapy*. 2021;9(2):329-46.

37. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(14):1188-99.
38. Viatrix Healthcare GmbH. Fachinformation Lenalidomid Mylan Hartkapseln, Stand: Juni. 2023.
39. Roche Pharma AG. Fachinformation Gazyvaro[®], Stand: September. 2022.
40. Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Caballero MD, Gadeberg O, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3467-74.
41. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH. Fachinformation Bendamustin medac 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: September. 2023.
42. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, Schuster SJ, Assouline S, Giri P. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received ≥ 2 Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study *Blood.* 2022;140: 1467–70.
43. Dreyling M, Dickinson M, Martinez Lopez J, Kolstad A, Butler JP, Ghosh M, et al. Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL) Treated with Tisagenlecleucel in the Elara Trial *Blood.* 2022;140:1459–63.
44. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):91-103.
45. European Medicines Agency (EMA). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 June 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-june-2024>. [Zugriff am: 15.07.2024]
46. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 03.07.2024]
47. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD): Datenbankabfrage. Stand der Daten: 13. September 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 02.07.2024]
48. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Claims data analysis – Non-Hodgkin's lymphoma patients in Germany. Affiliate Study Protocol. 2021.
49. Cytel. Claims data analysis – Non-Hodgkin's lymphoma patients in Germany. STAGE Ia and STAGE Ib. Results V5.0. 25 May 2023.
50. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 14. Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 02.07.2024]
51. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Epcoritamab zur Behandlung des FL. 2024.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9076/2022-12-01_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-831_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
53. BeiGene Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 3 A Zanubrutinib (Brukinsa®) 2023-12-15-D-1002. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7290/2023_12_08_Modul3A_Zanubrutinib.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Duvelisib (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8670/2022-07-21_AM-RL-XII_Duvelisib_D-786_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9104/2022-12-15_AM-RL-XII_Mosunetuzumab_D-825_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 3 Vortherapien). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10060/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-889_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10539/2024-06-06_AM-RL_XII-XIIa_Zanubrutinib_D-1002_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.07.2024]
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 943: Nutzung von BARMER-Versorgungsdaten im Verfahren der Dossierbewertung des IQWiG. 6. Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga17-04_nutzung-von-versorgungsdaten-in-der-dossierbewertung_arbeitspapier_v1-0.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
59. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: August 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis

[tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf](#). [Zugriff am: 03.07.2024]

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

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Bendamustin + Obinutuzumab		28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Bendamustin je 1 × an Tag 1 und 2 Obinutuzumab je 1 × an Tag 1, 8 und 15 <u>Zyklus 2 – 6:</u> Bendamustin je 1 × an Tag 1 und 2 Obinutuzumab je 1 × an Tag 1 <u>Erhaltungstherapie:</u> Obinutuzumab je 1 × alle 56 Tage	6 Zyklen à 28 Tage und 3 Obinutuzumab-Gaben zur Erhaltung	<u>Zyklus 1:</u> Bendamustin 2 Tage Obinutuzumab 3 Tage <u>Zyklus 2 – 6:</u> Bendamustin 2 Tage Obinutuzumab 1 Tag <u>Erhaltungstherapie:</u> Obinutuzumab 1 Tag
Mosunetuzumab		21-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 <u>Zyklus 2 – 8:</u> 1 × an Tag 1 ODER <u>Zyklus 2 – 17:</u> 1 × an Tag 1	8 Zyklen à 21 Tage bei vollständiger Remission ODER 17 Zyklen à 21 Tage bei partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung	<u>Zyklus 1:</u> 3 Tage <u>ab Zyklus 2:</u> 1 Tag
Tisagenlecleucel		Einmalige Infusion	1	1
Axicabtagen-Ciloleucel ^a		Einmalige Infusion	1	1
Zanubrutinib + Obinutuzumab		<u>Zanubrutinib:</u> Täglich <u>Obinutuzumab:</u> 28-Tage-Zyklen Zyklus 1: Je 1x an Tag 1, 8 und 15 Zyklus 2 – 6: Je 1x an Tag 1 Erhaltungstherapie:	<u>Zanubrutinib:</u> 365 × 1 Tag <u>Obinutuzumab:</u> 1 Zyklus à 3 Tage 5 Zyklen à 1 Tag	<u>Zanubrutinib:</u> 365 Tage <u>Obinutuzumab:</u> Zyklus 1: 3 Tage Zyklus 2-6: 5 Tage Erhaltungstherapie:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Je 1x alle 56 Tage	Erhaltungstherapie: 3 × 1 Tag	3 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Axicabtagen-Ciloleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien [1].</p> <p>FL: Follikuläres Lymphom; R²: Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [2]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

In Tabelle 3-13 wird auf den Behandlungsmodus der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Epcoritamab eingegangen. Bei der Behandlung mit Epcoritamab ist ein Dosierungsschema in 28-tägigen Behandlungszyklen vorgesehen. Nach einer Aufdosierung von 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8 und 3 mg an Tag 15 des 1. Zyklus wird Epcoritamab in einer Dosis von 48 mg subkutan injiziert, entsprechend dem folgenden Schema:

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

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden [3]. Die Behandlungsdauer kann patientenindividuell unterschiedlich sein. Aufgrund einer spezifischen Aufdosierung erfolgt die Darstellung separat für das 1. Jahr sowie für jedes Folgejahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lenalidomid + Rituximab (R²)

Lenalidomid ist in Kombination mit Rituximab gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem FL (Grad 1 – 3A) angezeigt. Lenalidomid wird in einer Dosis von 20 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 in 28-tägigen Behandlungszyklen verabreicht. Lenalidomid wird maximal 12 Behandlungszyklen lang verabreicht. Rituximab wird in einer

Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse Infusion in Zyklus 1 an Tag 1, 8, 15 und 22 und in Zyklus 2 – 5 jeweils an Tag 1 des 28-tägigen Behandlungszyklus verabreicht [4, 5].

Rituximab-Monotherapie

Rituximab als Monotherapie ist gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit FL im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall hatten. Rituximab wird in einer Dosis von 375 mg/m² KOF als intravenöse Infusion in der Induktionstherapie einmal wöchentlich an Tag 1, 8, 15 und 22 über einen Zeitraum von vier Wochen und als Erhaltungstherapie ebenfalls einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 28 Tagen verabreicht [5].

Bendamustin + Obinutuzumab

Obinutuzumab ist in Kombination mit Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab Erhaltungstherapie, gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden, angezeigt. Obinutuzumab wird in einer Dosis von 1.000 mg intravenös (i.v.) in Zyklus 1 an Tag 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. In den Zyklen 2 – 6 erfolgt die Gabe von Obinutuzumab in einer Dosis von 1.000 mg an Tag 1 der 28-tägigen Behandlungszyklen. Anschließend erfolgt einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab in einer Dosis von 1.000 mg i.v. alle 56 Tage. Bendamustin wird in den Behandlungszyklen 1 – 6 an Tag 1 und 2 in einer Dosis von 90 mg/m² KOF i.v. verabreicht [6, 7].

Mosunetuzumab

Mosunetuzumab als Monotherapie ist gemäß Fachinformation für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben, angezeigt. Die Gabe von Mosunetuzumab erfolgt i.v. in Zyklus 1 an Tag 1 (1 mg), 8 (2 mg) und 15 (60 mg) eines 21-tägigen Behandlungszyklus. In Zyklus 2 wird Mosunetuzumab i.v. an Tag 1 in einer Dosis von 60 mg gegeben. In Zyklus 3 – 8 erfolgt die Gabe von Mosunetuzumab an Tag 1 in einer Dosis von 30 mg. Mosunetuzumab wird für eine Dauer von acht 21-tägigen Behandlungszyklen gegeben. Falls ein CR erreicht wird, sind keine weiteren Behandlungszyklen vorgesehen. Bei partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) oder stabiler Erkrankung wird Mosunetuzumab in neun weiteren Zyklen (17 Zyklen insgesamt) gegeben [8].

Tisagenlecleucel

Tisagenlecleucel ist gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie indiziert. Die Behandlung mit Tisagenlecleucel erfolgt einmalig per intravenöser Infusion [9].

Axicabtagen-Ciloleucel

Axicabtagen-Ciloleucel ist gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien indiziert. Die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt einmalig per intravenöser Infusion [1].

Zanubrutinib + Obinutuzumab

Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist gemäß Fachinformation für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, angezeigt. Eine Gesamttagesdosis von 320 mg Zanubrutinib soll täglich als Einmalgabe oder aufgeteilt in zwei Dosen à 160 mg bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht werden. Obinutuzumab wird in Zyklen von jeweils 28 Tagen verabreicht. In Zyklus 1 erfolgt die Gabe von Obinutuzumab an den Tagen 1, 8 und 15. In allen weiteren Zyklen (2 – 6) erfolgt die Gabe an Tag 1. Es werden jeweils 1000 mg Obinutuzumab intravenös verabreicht. Im Anschluss an Zyklus 6 kann eine Erhaltungstherapie erfolgen, bei welcher Obinutuzumab weiter im Abstand von 56 Tagen verabreicht wird [10].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		1 × an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	13 Tage
ZVT			
Lenalidomid + Rituximab (R ²)	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie	28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Lenalidomid je 1 × an Tag 1 – 21 Rituximab je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklus 2 – 5:</u> Lenalidomid je 1 × an Tag 1 – 21 Rituximab je 1 × an Tag 1 <u>Zyklus 6 – 12:</u> Lenalidomid je 1 × an Tag 1 – 21	Lenalidomid 252 Tage Rituximab 8 Tage
Rituximab-Monotherapie		Induktionstherapie: 1 × wöchentlich über einen Zeitraum von 28 Tagen Erhaltungstherapie: 1 × wöchentlich über einen Zeitraum von 28 Tagen	Induktionstherapie: 4 Tage Erhaltungstherapie: 4 Tage
Bendamustin + Obinutuzumab		28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Bendamustin je 1 × an Tag 1 und 2 Obinutuzumab je 1 × an Tag 1, 8 und 15 <u>Zyklus 2 – 6:</u> Bendamustin je 1 × an Tag 1 und 2 Obinutuzumab je 1 × an Tag 1 <u>Erhaltungstherapie:</u> Obinutuzumab je 1 × alle 56 Tage	Bendamustin 12 Tage Obinutuzumab 11 Tage
Mosunetuzumab		21-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 <u>Zyklus 2 – 8:</u> 1 × an Tag 1 ODER <u>Zyklus 2 – 17:</u> 1 × an Tag 1	10 – 19 Tage

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Tisagenlecleucel		Einmalige Infusion	1 Tag
Axicabtagen-Ciloleucel ^a		Einmalige Infusion	1 Tag
Zanubrutinib + Obinutuzumab		<u>Zanubrutinib:</u> Täglich <u>Obinutuzumab:</u> 28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Je 1x an Tag 1, 8 und 15 <u>Zyklus 2 – 6:</u> Je 1x an Tag 1 Erhaltungstherapie: Je 1x alle 56 Tage	<u>Zanubrutinib:</u> 365 Tage <u>Obinutuzumab:</u> 11 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Axicabtagen-Ciloleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien [1].</p> <p>FL: Follikuläres Lymphom; R²: Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [2]</p>			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epcoritamab	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr		
		28 Tage	<u>Aufdosierung:</u> 0,16 mg an Tag 1 des 1. Zyklus 0,8 mg an Tag 8 des 1. Zyklus 3 mg an Tag 15 des 1. Zyklus entspricht je 1 Durchstechflasche à 4 mg <u>Alle weiteren Gaben:</u> 48 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 48 mg	$3 \times 4 \text{ mg} + 25 \times 48 \text{ mg} = 1.212 \text{ mg}$
		Folgejahr(e)		
		13 Tage	48 mg entspricht	$13 \times 48 \text{ mg} = 624 \text{ mg}$

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 Durchstechflasche à 48 mg	
ZVT				
Lenalidomid + Rituximab (R ²)	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie	<u>Lenalidomid</u> 252 Tage	<u>Lenalidomid</u> 20 mg entspricht 1 Hartkapsel à 20 mg	<u>Lenalidomid</u> 252 × 20 mg = 5.040 mg
		<u>Rituximab</u> 8 Tage	<u>Rituximab</u> 375 mg/m ² × 1,91 m ² = 716,3 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 500 mg +3 Durchstechflaschen à 100 mg	<u>Rituximab</u> 8 × 500 mg + 24 × 100 mg = 6.400 mg
Rituximab-Monotherapie		8 Tage	375 mg/m ² × 1,91 m ² = 716,3 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg	8 × 500 mg + 24 × 100 mg = 6.400 mg
Bendamustin + Obinutuzumab		<u>Bendamustin</u> 12 Tage	<u>Bendamustin</u> 90 mg/m ² × 1,91 m ² = 171,9 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg + 3 Durchstechflaschen à 25 mg	<u>Bendamustin</u> 12 × 100 mg + 36 × 25 mg = 2.100 mg
	<u>Obinutuzumab</u> 11 Tage	<u>Obinutuzumab</u> 1.000 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 1.000 mg	<u>Obinutuzumab</u> 11 × 1.000 mg = 11.000 mg	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Mosunetuzumab		10 – 19 Tage	<u>Zyklus 1:</u> 1 mg an Tag 1 entspricht 1 Durchstechflasche à 1 mg 2 mg an Tag 8 entspricht 2 Durchstechflaschen à 1 mg 60 mg an Tag 15 entspricht 2 Durchstechflaschen à 30 mg <u>Zyklus 2:</u> 60 mg an Tag 1 entspricht 2 Durchstechflaschen à 30 mg <u>Zyklus 3 – 8:</u> 30 mg an Tag 1 Entspricht jeweils 1 Durchstechflasche à 30 mg <u>Zyklus 9 – 17:</u> 30 mg an Tag 1 Entspricht jeweils 1 Durchstechflasche à 30 mg	<u>Zyklus 1 – 8:</u> $3 \times 1 \text{ mg} + 10 \times 30 \text{ mg} = 303 \text{ mg}$ <u>Zyklus 1 – 17:</u> $3 \times 1 \text{ mg} + 19 \times 30 \text{ mg} = 573 \text{ mg}$
Tisagenlecleucel		1 Tag	0,6 – 6×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen entspricht 1 oder mehrere Infusionsbeutel à $1,2 \times 10^6$ – 6×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen	
Axicabtagen-Ciloleucel ^a		1 Tag	$1 - 2 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg $\times 77,7 \text{ kg} = 0,78 - 1,55 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen entspricht 1 Einzel-Infusionsbeutel à $0,4 - 2 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zanubrutinib + Obinutuzumab		<u>Zanubrutinib:</u> 365 Tage	<u>Zanubrutinib:</u> 365 × 4 Kapseln à 80 mg ODER 365 × 2 × 2 Kapseln à 80 mg	<u>Zanubrutinib:</u> 365 × 320 mg = 116.800 mg
		<u>Obinutuzumab:</u> 11 Tage	<u>Obinutuzumab:</u> 11 Gaben à 1.000 mg	<u>Obinutuzumab:</u> 11 × 1.000mg = 11.000 mg
<p>a: Axicabtagen-Ciloleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien [1].</p> <p>CAR: Chimärer Antigenrezeptor; FL: Follikuläres Lymphom; R²: Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [2]</p>				

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

Anmerkungen zum Verbrauch parenteral verabreichter Arzneimittel

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

Anmerkungen zum Verbrauch von Arzneimitteln mit patientenabhängiger Dosierung

Die Dosierung mancher Arzneimittel ist abhängig von der KOF oder vom Gewicht des Patienten. Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-15 wurde für diese Arzneimittel anhand eines Standardpatienten mit einer Körpergröße von 172,5 cm und einem Körpergewicht von 77,7 kg (basierend auf Daten des Mikrozensus 2021) ermittelt [11]. Die KOF wurde mithilfe der DuBois-Formel berechnet:

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Epcoritamab wird pro Jahr in 13 Zyklen à 28 Tage verabreicht. Im Rahmen der initialen Aufdosierung wird Epcoritamab an Tag 1 des 1. Zyklus in einer Dosierung von 0,16 mg, an Tag 8 des 1. Zyklus in einer Dosierung von 0,8 mg und an Tag 15 des 1. Zyklus in einer Dosierung von 3 mg gegeben, jeweils unter Verbrauch von 1 Durchstechflasche à 4 mg. Gemäß dem Behandlungsschema ergeben sich 25 weitere Gaben Epcoritamab à 48 mg innerhalb des ersten Jahres und somit ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Epcoritamab pro Patient von 1.212 mg. Für jedes weitere Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Epcoritamab pro Patient von 624 mg [3]. Bei der Berechnung des Verbrauchs wurde davon ausgegangen, dass angebrochene Einheiten nicht weiterverwendet werden können.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lenalidomid + Rituximab (R²)

Bei einer Therapie mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab (R²) werden 20 mg Lenalidomid täglich von Tag 1 bis Tag 21 jedes 28-Tage-Zyklus für bis zu 12 Zyklen verabreicht. Das ergibt 252 Gaben von jeweils einer 20 mg Hartkapsel und damit einen Verbrauch von 5.040 mg Lenalidomid pro Patient pro Jahr. Zusätzlich werden 375 mg/m² Rituximab intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 der Zyklen 2 bis einschließlich 5 verabreicht [4, 5]. Das ergibt insgesamt 8 Rituximab-Gaben. Zur Berechnung des Rituximab-Verbrauchs pro Gabe wird die durchschnittliche KOF von 1,91 m², wie bereits beschrieben, herangezogen. Pro Gabe Rituximab ergibt sich entsprechend ein Verbrauch von $375 \text{ mg/m}^2 \times 1,91 \text{ m}^2 = 716,3 \text{ mg}$. Für jede Rituximab-Gabe werden jeweils eine Durchstechflasche à 500 mg sowie 3 Durchstechflaschen à 100 mg verbraucht. Dies ergibt insgesamt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 6.400 mg.

Rituximab-Monotherapie

Bei einer Therapie mit Rituximab als Monotherapie werden 375 mg/m² KOF als intravenöse Infusion in der Induktionstherapie einmal wöchentlich an Tag 1, 8, 15 und 22 über einen Zeitraum von vier Wochen und als Erhaltungstherapie ebenfalls einmal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen verabreicht [5], woraus sich insgesamt 8 Gaben ergeben. Zur Berechnung des Rituximab-Verbrauchs pro Gabe wird die durchschnittliche KOF von 1,91 m², herangezogen. Pro Gabe Rituximab ergibt sich entsprechend ein Verbrauch von $375 \text{ mg/m}^2 \times 1,91 \text{ m}^2 = 716,3 \text{ mg}$. Für jede Rituximab-Gabe werden jeweils eine Durchstechflasche à 500 mg sowie 3 Durchstechflaschen à 100 mg verbraucht. Für die Rituximab-Monotherapie ergibt sich insgesamt ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 6.400 mg.

Bendamustin + Obinutuzumab

Bei einer Therapie mit Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab wird Bendamustin in den Behandlungszyklen 1 – 6 an Tag 1 und 2 in einer Dosis von 90 mg/m² KOF verabreicht [6, 7]. Das entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,91 m² einem Verbrauch von 171,9 mg. Für jede Bendamustin-Behandlung wird somit eine Durchstechflasche à 100 mg sowie 3 Durchstechflaschen à 25 mg verbraucht. Dies ergibt für Bendamustin insgesamt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 2.100 mg. Obinutuzumab wird in einer Dosis von

1.000 mg in Zyklus 1 an Tag 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. In den Zyklen 2 – 6 erfolgt die Gabe von Obinutuzumab in einer Dosis von 1.000 mg an Tag 1 der 28-tägigen Behandlungszyklen. Anschließend erfolgt einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab in einer Dosis von 1.000 mg alle 56 Tage. Für jede Obinutuzumab-Behandlung wird somit eine Durchstechflasche à 1.000 mg verbraucht. Dies ergibt für Obinutuzumab insgesamt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 11.000 mg.

Mosunetuzumab

Bei einer Therapie mit Mosunetuzumab als Monotherapie werden in Zyklus 1 an Tag 1 (1 mg), 8 (2 mg) und 15 (60 mg) in einem 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. In Zyklus 2 wird Mosunetuzumab an Tag 1 in einer Dosis von 60 mg gegeben. In Zyklus 3 – 8 erfolgt die Gabe von Mosunetuzumab an Tag 1 in einer Dosis von 30 mg. Mosunetuzumab wird für eine Dauer von acht 21-tägigen Behandlungszyklen gegeben. Falls ein CR erreicht wird, sind keine weiteren Behandlungszyklen vorgesehen. Bei einem PR oder stabiler Erkrankung wird Mosunetuzumab in neun weiteren Zyklen (17 Zyklen insgesamt) gegeben [8]. Es ergeben sich somit für eine Behandlungsdauer von acht Zyklen 3 Durchstechflaschen à 1 mg und 10 Durchstechflaschen à 30 mg. Dies ergibt insgesamt einen Jahresverbrauch von 303 mg. Erfolgt die Behandlung über eine Dauer von 17 Zyklen entspricht dies einem Verbrauch von 3 Durchstechflaschen à 1 mg und 19 Durchstechflaschen à 30 mg. Dies ergibt insgesamt einen Jahresverbrauch von 573 mg.

Tisagenlecleucel

Die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel wird als einmalige Infusion gegeben. Dabei sollen $0,6 - 6 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen verabreicht werden. Dies entspricht 1 oder mehreren Infusionsbeuteln à $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen [9].

Axicabtagen-Ciloleucel

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

Zanubrutinib + Obinutuzumab:

Bei einer Therapie mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab wird Zanubrutinib in einer Dosierung von 320 mg täglich verabreicht, welche durch Gabe von 4 Kapseln à 80 mg einmal täglich oder durch Gabe von 2 Kapseln à 80 mg zweimal täglich erreicht wird. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von insgesamt 365×320 mg, also 116.800 mg. Obinutuzumab wird in einer Dosierung von jeweils 1.000 mg verabreicht. In Zyklus 1 wird Obinutuzumab an Tag 1, 8 und 15 verabreicht. In den Zyklen 2– 6 erfolgt die Gabe von Obinutuzumab an Tag 1 der 28-tägigen Behandlungszyklen. Anschließend erfolgt einer Erhaltungstherapie mit einer Obinutuzumab-Gabe alle 56 Tage. Für jede der insgesamt 11 Obinutuzumab-Behandlungen wird eine Durchstechflasche à 1.000 mg verbraucht. Dies ergibt für Obinutuzumab einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 11.000 mg [10].

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epcoritamab	TEPKINLY 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung	PZN: 18468235 ^b	723,33 €	681,91 € (723,33 € - 39,42 € - 2,00 €)
	TEPKINLY 48 mg Injektionslösung	PZN: 18468206	8.340,81 €	7.865,76 € (8.340,81 € - 473,05 € - 2,00 €)
ZVT				
Lenalidomid + Rituximab (R ²)	LENALIDOMID AbZ 20 mg Hartkapseln	PZN: 18372848	FB: 117,32 €	115,32 € (117,32 € - 0,00 € - 2,00 €)
	TRUXIMA 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728936	1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)
	TRUXIMA 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728913	717,21 €	681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Rituximab-Monotherapie	TRUXIMA 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728936	1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)
	TRUXIMA 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 12728913	717,21 €	681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)
Bendamustin + Obinutuzumab	BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 100mg Plv.Inf.-L.-K.	PZN: 16739397	331,03 €	288,57 € (331,03 € - 40,46 € - 2,00 €)
	BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 25mg Plv.Inf.-L.-K. 5 Einheiten/Packung	PZN: 16233628	414,43 €	361,42 € (414,43 € - 51,01 € - 2,00 €)
	BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 25mg Plv.Inf.-L.-K. 1 Einheit/Packung	PZN: 16739380	99,39 €	86,24 € (99,39 € - 11,15 € - 2,00 €)
	BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 100mg Plv.Inf.-L.-K. 5 Einheiten/Packung	PZN: 16233634	1.620,96 €	1.414,89 € (1.620,96 € - 204,07 € - 2,00 €)
	GAZYVARO 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat	PZN: 10048686	2.649,25 €	2.499,24 € (2.649,25 € - 148,01 € - 2,00 €)
Mosunetuzumab	LUNSUMIO 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 17611593	275,87 €	259,22 € (275,87 € - 14,65 € - 2,00 €)
	LUNSUMIO 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 17617029	7.751,61 €	7.310,21 € (7.751,61 € - 439,40 € - 2,00 €)
Tisagenlecleucel	KYMRIAHA 1,2-600 Mio. Zellen Infusionsdispersion	PZN: 14188467	239.000,00 € für eine Patienten-individuelle Infusion	239.000,00 € für eine Patienten-individuelle Infusion
Axicabtagen-Ciloleucel	YESCARTA 40-200 Mio. Zellen Infusionsdispersion	PZN: 16230191	272.000,00 € für eine Patienten-individuelle Infusion	272.000,00 € für eine Patienten-individuelle Infusion
Zanubrutinib + Obinutuzumab	BRUKINSA 80 mg Hartkapseln	PZN: 17507588	5.876,35 €	5.542,04 € (5.876,35 € - 332,31 € - 2,00 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
	GAZYVARO 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat	PZN: 10048686	2.649,25 €	2.499,24 € (2.649,25 € - 148,01 € - 2,00 €)
<p>a: Kosten abzüglich gesetzlich anfallender Abschläge gemäß § 130a SGB V und Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V</p> <p>b: Stand der Information: 16.08.2024. Die Einführung einer Packung „4 mg/0,8 ml Injektionslösung“ mit neuer PZN ist geplant.</p> <p>FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; R²: Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid; SGB: Sozialgesetzbuch; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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

Die Kosten der einzelnen Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand 01. Juli 2024). Es wird jeweils die wirtschaftlichste Packung gewählt. Zur Berechnung der Kosten wurde der Apothekenabgabepreis gemäß der Arzneimittelpreisverordnung herangezogen [12]. Aus GKV-Perspektive wurden der Apothekenabschlag von 2,00 € gemäß § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V und gesetzlich anfallende Abschläge nach § 130a SGB V berücksichtigt und abgezogen.

Für die CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel fällt kein Großhandelszuschlag an, da sie nicht durch den Großhandel vertrieben werden. Zudem fallen der gesetzliche Herstellerrabatt und der gesetzliche Apothekenabschlag bei diesen Therapieoptionen nicht an. Die Anwendung dieser zellbasierten Therapien erfolgt gemäß Fachinformation ausschließlich in qualifizierten Behandlungszentren [1, 9].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epcoritamab	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr		
		<i>Prämedikation (1. Zyklus)</i>		
		Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)	16	16
		H1-Antihistaminikum: Clemastinfumarat (2 mg i.v.)	4	4
		Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (1.000 mg oral)	4	4
		Folgejahr(e)		
		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
ZVT				
Lenalidomid + Rituximab (R ²)	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens zwei Linien einer	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Behandlung	1
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1
		<i>Prämedikation (Zyklus 1 – 5 vor jeder Rituximab-Infusion)</i>		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr				
	systemischen Therapie	Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg i.v.)	4x in Zyklus 1 Je 1x in Zyklus 2 – 5	8				
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 mg oral)	4x in Zyklus 1 Je 1x in Zyklus 2 – 5	8				
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)</i>						
		Rituximab Zyklus 1	4	4				
		Rituximab Zyklus 2 – 5	1x/Zyklus	4				
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) - Gesamt</i>			8			
		<i>Beobachtung und Betreuung unter parenteralen Behandlungen</i>						
		Rituximab (EBM-Ziffer 01510)	4x in Zyklus 1 1x jeweils in Zyklus 2 – 5	8				
		Rituximab-Monotherapie						
							Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Behandlung
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung						1	
<i>Prämedikation (vor jeder Rituximab-Infusion)</i>								
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg i.v.)	4x während der Induktionstherapie 4x während der Erhaltungstherapie						8	
Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 mg oral)	4x während der Induktionstherapie 4x während der Erhaltungstherapie						8	
<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)</i>								
Rituximab	4x während der Induktionstherapie 4x während der Erhaltungstherapie						8	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
Bendamustin + Obinutuzumab		<i>Beobachtung und Betreuung unter parenteralen Behandlungen</i>			
		Rituximab (EBM-Ziffer 01510)	4x während der Induktionstherapie 4x während der Erhaltungstherapie	8	
		Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Behandlung	1	
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1	
		<i>Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)</i>			
		Bendamustin	2x jeweils in Zyklus 1 – 6	12	
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)</i>			
		Obinutuzumab	3x Zyklus 1+ 1x jeweils Zyklus 2 – 6 + 3x Erhaltungstherapie	11	
		<i>Beobachtung und Betreuung unter parenteralen Behandlungen</i>			
		Bendamustin (EBM-Ziffer 02101)	2x jeweils in Zyklus 1 – 6	12	
		Obinutuzumab (EBM-Ziffer 01511)	3x Zyklus 1+ 1x jeweils Zyklus 2 – 6 + 3x Erhaltungstherapie	11	
		Mosunetuzumab	<i>Prämedikation (Zyklus 1-2 vor jeder Mosunetuzumab-Infusion)</i>		
			Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg i.v.)	3x in Zyklus 1 + 1x in Zyklus 2	4
			Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 mg oral)	3x in Zyklus 1 + 1x in Zyklus 2	4
Corticosteroide: Dexamethason (20 mg i.v.)	3x in Zyklus 1 + 1x in Zyklus 2		4		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)</i>			
		Mosunetuzumab (Zyklus 1 und 2)	3x in Zyklus 1 + 1x in Zyklus 2	4	
		Mosunetuzumab (Zyklus 3 – 8)	1x jeweils in Zyklus 3 – 8	6	
		ODER Mosunetuzumab (Zyklus 3 – 17)	1x jeweils in Zyklus 3 – 17	15	
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) - Gesamt			10 – 19
		<i>Beobachtung und Betreuung unter parenteralen Behandlungen</i>			
		Mosunetuzumab (Zyklus 1 [EBM-Ziffer 01511] und 2 [EBM-Ziffer 02101])	3x in Zyklus 1 + 1x in Zyklus 2	4	
		Mosunetuzumab (Zyklus 3 – 8 [EBM-Ziffer 02101])	1x jeweils in Zyklus 3 – 8	6	
		ODER Mosunetuzumab (Zyklus 3 – 17 [EBM-Ziffer 02101])	1x jeweils in Zyklus 3 – 17	15	
		Beobachtung und Betreuung unter parenteralen Behandlung - Gesamt			10 – 19
		Tisagenlecleucel	Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIV-p24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			<i>Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)</i>		
Cyclophosphamid (250 mg/m ² i.v.)	3x zur Vorbehandlung		3		
Fludarabin (25 mg/m ² i.v.)	3x zur Vorbehandlung		3		
<i>Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)</i>					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
		Cyclophosphamid	3x zur Vorbehandlung	3	
		Fludarabin	3x zur Vorbehandlung	3	
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) - Gesamt			6
		<i>Beobachtung und Betreuung unter parenteralen Behandlungen</i>			
		Cyclophosphamid (EBM-Ziffer-EBM 02101)	3x zur Vorbehandlung	3	
		Fludarabin (EBM-Ziffer-EBM 02101)	3x zur Vorbehandlung	3	
		Axicabtagen-Ciloleucel ^a	Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIV-p24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			<i>Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)</i>		
		Cyclophosphamid (500 mg/m ² i.v.)	3x zur Vorbehandlung	3	
		Fludarabin (30 mg/m ² i.v.)	3x zur Vorbehandlung	3	
		<i>Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)</i>			
		Cyclophosphamid	3x zur Vorbehandlung	3	
Fludarabin	3x zur Vorbehandlung	3			
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) - Gesamt			6		
<i>Beobachtung und Betreuung unter parenteralen Behandlungen</i>					
Cyclophosphamid (EBM-Ziffer-EBM 02101)	3x zur Vorbehandlung	3			
Fludarabin (EBM-Ziffer-EBM 02101)	3x zur Vorbehandlung	3			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
Zanubrutinib + Obinutuzumab		Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Behandlung	1	
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1	
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)</i>			
		Obinutuzumab	3x in Zyklus 1 5x in den Zyklen 2 – 6 3x während der Erhaltungstherapie	11	
		<i>Beobachtung und Betreuung unter parenteralen Behandlungen</i>			
		Obinutuzumab (EBM-Ziffer 01511)	3x in Zyklus 1 5x in den Zyklen 2 – 6 3x während der Erhaltungstherapie	11	
<p>a: Axicabtagen-Ciloleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien [1].</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: Intravenös; R²: Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle:[2]</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Zur Ermittlung der zusätzlichen GKV-Leistungen wurde die Fachinformation zu Epcoritamab herangezogen [3]. Die Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer wurden Tabelle 3-13 entnommen.

Für die Behandlung mit Epcoritamab wird für alle Patienten im 1. Zyklus eine Prämedikation zur Prophylaxe gegen ein CRS empfohlen. Im Rahmen dieser Prophylaxe wird Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder ein äquivalenter Wirkstoff vor jeder wöchentlichen Gabe von Epcoritamab sowie an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder Gabe verabreicht. Im Folgenden wird beispielhaft Prednisolon als Option dargestellt. Zusätzlich wird vor jeder wöchentlichen Gabe von

Epcoritamab ein H1-Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein äquivalenter Wirkstoff) und Paracetamol (650 – 1.000 mg oral) gegeben. In allen weiteren Zyklen wird die Prämedikation mit Prednisolon nur für Patienten empfohlen, die bei einer vorangegangenen Gabe von Epcoritamab ein CRS Grad 2 oder 3 hatten [3]. Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten für die Prämedikation im 1. Zyklus wurde als H1-Antihistaminikum der Wirkstoff Clemastinfumarat herangezogen, der laut Fachinformation in einer Dosierung von 2 mg intravenös verabreicht wird [13]. Für die Gabe von Paracetamol wurden die Kosten für eine Dosierung von jeweils 1.000 mg berechnet, da für die in der Fachinformation von Epcoritamab aufgeführte untere Grenze der Dosierung von 650 mg keine geeigneten Wirkstärken von Paracetamol auf dem deutschen Markt verfügbar sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Ermittlung der zusätzlichen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen der ZVT-Optionen herangezogen. Die Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer wurden Tabelle 3-13 entnommen.

Lenalidomid + Rituximab (R²)

Vor Beginn der Behandlung mit Rituximab sollte gemäß Fachinformation bei allen Patienten eine Testung auf den Hepatitis-B-Virus (HBV) durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den Hepatitis-B Oberflächenantigen (Hepatitis B Surface Antigen, HBsAg)-Status und den Hepatitis-B Core Antikörper (Hepatitis B Core Antibody, HBcAb)-Status beinhalten. Bei einer Therapie mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab (R²) wird vor jeder Rituximab-Gabe eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum empfohlen [5]. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten für R² für die Prämedikation in Zyklus 1 – 5 wurde als Antihistaminikum der Wirkstoff Dimetinden herangezogen. Gemäß Fachinformation wird dieser in einer Dosierung von 0,1 mg/kg intravenös verabreicht [14]. Zudem wurde Paracetamol als Analgetikum/Antipyretikum für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen. Dabei wurden die Kosten für eine Dosierung von 500 mg berechnet, was der unteren Grenze der Spanne der empfohlenen 500 – 1.000 mg entspricht [5]. Außerdem wurde die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern für sämtliche Rituximab-Gaben berechnet. Da Rituximab nur unter engmaschiger Überwachung durch erfahrenes medizinisches Fachpersonal verabreicht werden soll, wurde für jede Rituximab-Gabe auch die Beobachtung und Betreuung unter parenteralen Behandlungen berechnet [5]. Die entsprechenden Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffer zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten ergibt sich aus der Infusionsdauer [15].

Rituximab-Monotherapie

Vor Beginn der Behandlung mit Rituximab sollte gemäß Fachinformation bei allen Patienten eine Testung auf HBV durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den HBsAg-Status und den HBcAb-Status beinhalten. Für die Behandlung mit einer Rituximab-Monotherapie wird ebenfalls eine Prämedikation der Patienten mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum vor jeder Rituximab-Gabe empfohlen [5]. Auch hier wurde zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten als Antihistaminikum der Wirkstoff Dimetinden herangezogen. Gemäß Fachinformation wird dieser in einer Dosierung von 0,1 mg/kg intravenös verabreicht

[14]. Paracetamol wurde auch hier als Analgetikum/Antipyretikum für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen und die Kosten für eine Dosierung von 500 mg berechnet. Die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern sowie die Beobachtung und Betreuung unter parenteralen Behandlungen für sämtliche Rituximab-Gaben wurden ebenfalls auch hier berechnet [5]. Die entsprechende EBM-Ziffer zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten ergibt sich aus der Infusionsdauer [15].

Bendamustin + Obinutuzumab

Vor Beginn der Behandlung mit Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin sollte gemäß Fachinformation bei allen Patienten eine Testung auf HBV durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den HBsAg-Status und den HBcAb-Status beinhalten. Zudem soll sowohl die Infusion mit Bendamustin als auch die Infusion mit Obinutuzumab unter Überwachung durch einen erfahrenen Arzt angewendet werden [6, 7]. Die EBM-Ziffern, welche zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen wurden, ergeben sich aus den jeweiligen Infusionsdauern [15].

Mosunetuzumab

Gemäß Fachinformation sollen bei einer Behandlung mit Mosunetuzumab alle Patienten in den ersten beiden Zyklen eine Prämedikation erhalten. Diese besteht aus intravenösen Corticosteroiden (Dexamethason 20 mg oder Methylprednisolon 80 mg), einem oralen oder intravenös verabreichten Antihistaminikum (50 – 100 mg Diphenhydraminhydrochlorid oder entsprechendes orales oder intravenöses Antihistaminikum) und als Antipyretikum 500 – 1.000 mg Paracetamol. In allen weiteren Zyklen wird diese Prämedikation nur für Patienten empfohlen, bei denen bei einer vorangegangenen Gabe von Mosunetuzumab ein CRS jeglichen Grades aufgetreten ist [8]. Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten wird als Antihistaminikum der Wirkstoff Dimetinden herangezogen und für Paracetamol eine Dosierung von 500 mg gewählt, welche der unteren Grenze der empfohlenen Spanne entspricht. Für Dexamethason wurde die angegebene Dosierung von 20 mg übernommen. Zudem darf Mosunetuzumab nur unter Überwachung durch in der Anwendung von onkologischen Therapien qualifiziertem medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Die zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogenen EBM-Ziffern ergeben sich aus der Infusionsdauer [8, 15].

Tisagenlecleucel

Gemäß Fachinformation hat vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Tisagenlecleucel ein Screening auf HBV, Hepatitis-C-Virus (HCV) und Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) zu erfolgen. Bei der Anwendung von Tisagenlecleucel wird vor der Gabe der CAR-T-Zellen eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen. Diese Vorbehandlung besteht aus der Gabe von Fludarabin (25 mg/m² intravenös) und Cyclophosphamid (250 mg/m² intravenös) über 3 Tage hinweg [9]. Die Verabreichung von Cyclophosphamid sollte nur unter Aufsicht durch erfahrene Ärzte erfolgen [16]. Die EBM-Ziffern, die zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen wurden, ergeben sich aus der Dauer der Infusion [15].

Axicabtagen-Ciloleucel

Gemäß Fachinformation hat vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucel ein Screening auf HBV, HCV und HIV zu erfolgen. Auch bei der Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel wird vor der Gabe der CAR-T-Zellen eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen. Diese Vorbehandlung besteht aus der Gabe von Fludarabin (30 mg/m² intravenös) und Cyclophosphamid (500 mg/m² intravenös) über 3 Tage hinweg [1]. Die Verabreichung von Cyclophosphamid sollte nur unter Aufsicht durch erfahrene Ärzte erfolgen [16]. Die zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogenen EBM-Ziffern ergeben sich aus der Dauer der Infusion [15].

Zanubrutinib + Obinutuzumab

Vor dem Beginn einer Behandlung mit Zanubrutinib oder Obinutuzumab sollte gemäß Fachinformation der HBV-Status der Patienten erhoben werden. Diese Erhebung soll mindestens den HBsAg-Status und den HBcAk-Status beinhalten [7, 10]. Zudem soll die Infusion mit Obinutuzumab nur unter Überwachung durch einen erfahrenen Arzt durchgeführt werden [7]. Die EBM-Ziffern, die zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen wurden, ergeben sich aus der Dauer der Infusion [15].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Epcoritamab	
<i>Prämedikation Epcoritamab</i>	
Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)	1,18 €
H1-Antihistaminikum: Clemastinfumarat (2 mg i.v.)	3,05 €
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (1.000 mg oral)	0,58 €
R²	
<i>Prämedikation R²</i>	
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	6,68 €
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 mg)	0,29 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen R²</i>	

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Rituximab	52,87 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
Rituximab-Monotherapie	
<i>Prämedikation Rituximab-Monotherapie</i>	
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	6,68 €
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 mg)	0,29 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Rituximab-Monotherapie</i>	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Rituximab-Monotherapie: Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510) - Rituximab	52,87 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
Bendamustin + Obinutuzumab	
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Bendamustin + Obinutuzumab</i>	
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	100,00 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Bendamustin	19,69 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) - Obinutuzumab	104,06 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
Mosunetuzumab	
<i>Prämedikation Mosunetuzumab</i>	
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg i.v.)	6,68 €
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 mg oral)	0,29 €
Dexamethason (20 mg)	7,30 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Mosunetuzumab</i>	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) - Mosunetuzumab	104,06 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Mosunetuzumab	19,69 €
Tisagenlecleucel	
<i>Vorbehandlung Tisagenlecleucel</i>	
Cyclophosphamid (250 mg/m ² i.v.)	12,20 €

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Fludarabin (25 mg/m ² i.v.)	111,45 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Tisagenlecleucel</i>	
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	100,00 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIVp24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Cyclophosphamid	19,69 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Fludarabin	19,69 €
Axicabtagen-Ciloleucel	
<i>Vorbehandlung Axicabtagen-Ciloleucel</i>	
Cyclophosphamid (500 mg/m ² i.v.)	24,40 €
Fludarabin (30 mg/m ² i.v.)	222,90 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Axicabtagen-Ciloleucel</i>	
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	100,00 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIVp24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Cyclophosphamid	19,69 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Fludarabin	19,69 €
Zanubrutinib + Obinutuzumab	
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>	
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511)	104,06 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: Intravenös; R ² : Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-19: Herleitung der Kosten für die regelhafte Prämedikation für Epcoritamab sowie der ZVT im Rahmen zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
<i>Prämedikation Epcoritamab</i>			
Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)			1,18 €
PREDNISOLON AL 50 mg Tabletten			
50 × 50 mg 31,44 € ^b	29,44 € (31,44 € – 0,00 € – 2,00 €)	0,59 €	
Clemastinfumarat (2 mg i.v.)			3,05 €
TAVEGIL Injektionslösung 2 mg/2 ml Ampullen			
5 × 2 mg 20,15 €	15,28 € (20,15 € – 3,86 € – 1,01 €)	3,05 €	
Paracetamol (1.000 mg oral)			0,58 €
PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^b	2,92 € (2,96 € – 0,00 € – 0,04 €)	0,29 €	
<i>Prämedikation R²</i>			
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)			6,68 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung			
5 × 4 mg 23,72 €	16,70 € (23,72 € – 5,02 € – 2,00 €)	3,34 €	
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 mg)			0,29 €
PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^b	2,92 € (2,96 € – 0,00 € – 0,04 €)	0,29 €	
<i>Prämedikation Rituximab-Monotherapie</i>			
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)			6,68 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung			
5 × 4 mg 23,72 €	16,70 € (23,72 € – 5,02 € – 2,00 €)	3,34 €	
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 mg)			0,29 €
PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^b	2,92 € (2,96 € – 0,00 € – 0,04 €)	0,29 €	
<i>Prämedikation Mosunetuzumab</i>			
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)			6,68 €

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

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung			
5 × 4 mg 23,72 €	16,70 € (23,72 € – 5,02 € – 2,00 €)	3,34 €	
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 mg)			0,29 €
PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^b	2,92 € (2,96 € – 0,00 € – 0,04 €)	0,29 €	
Dexamethason (20 mg)			7,30 €
DEXAMETHASON MP Ampullen 4 mg			
10 × 4 mg 16,92 € ^b	14,56 € (16,92 € – 0,36 € – 2,00 €)	1,46 €	
<i>Vorbehandlung Tisagenlecleucel</i>			
Cyclophosphamid (250 mg/m²)			12,20 €
ENDOXAN 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-Lösung			
6 × 500 mg 84,44 €	73,19 € (84,44 € – 9,25 € – 2,00 €)	12,20 €	
Fludarabin (25 mg/m²)			111,45 €
FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung.			
1 × 50 mg 118,54 €	111,45 € (118,54 € – 5,09 € – 2,00 €)	111,45 €	
<i>Vorbehandlung Axicabtagen-Ciloleucel</i>			
Cyclophosphamid (500 mg/m²)			24,40 €
ENDOXAN 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-Lösung			
6 × 500 mg 84,44 €	73,19 € (84,44 € – 9,25 € – 2,00 €)	12,20 €	
Fludarabin (30 mg/m²)			222,90 €
FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung.			
1 × 50 mg 118,54 €	111,45 € (118,54 € – 5,09 € – 2,00 €)	111,45 €	
a: Kosten abzüglich gesetzlich anfallender Abschläge gemäß § 130a SGB V (soweit zutreffend) und Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V			
b: Festbetrag			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; SGB: Sozialgesetzbuch; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Quelle: Lauer-Taxe (Stand: 01. Juli 2024)			

Die Herleitung der Kosten für die Prämedikation des zu bewertenden Arzneimittels sowie der ZVT-Optionen sind in Tabelle 3-19 beschrieben. Für die Prämedikation wurden die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte adäquater Produkte, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen, aus der Lauer-Taxe online (Stand 01. Juli 2024) entnommen.

Sonstige GKV-Leistungen

Die Berechnung der sonstigen zusätzlichen GKV-Kosten für die jeweiligen ZVT-Optionen basiert auf den Angaben aus der Hilfstaxe. Nach der Hilfstaxe sind Zuschläge von 100 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern abrechenbar [17]. Die sonstigen zusätzlichen GKV-Leistungen und die dafür anfallenden Kosten sind für die jeweiligen ZVT-Optionen in Tabelle 3-18 mit aufgelistet und ergeben sich auch aus dem aktuellen EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [15].

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Epcoritamab	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr	
		<i>Prämedikation (1. Zyklus)</i>	
		Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)	18,84 €
		H1-Antihistaminikum: Clemastinfumarat (2 mg i.v.)	12,22 €
		Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (1.000 mg oral)	2,34 €
		Gesamt	33,40 €
		Folgejahr(e)	
Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
ZVT			
Lenalidomid + Rituximab (R²)	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie	<i>Prämedikation</i>	
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	53,44 €
		Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 mg)	2,34 €
		<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen</i>	
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	800,00 €
		Beobachtung und Betreuung unter parenteraler Behandlung	422,96 €
		Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
		Gesamt	1.290,14 €
		Rituximab-Monotherapie	
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	53,44 €		
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 mg)	2,34 €		
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen</i>			
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	800,00 €		
Beobachtung und Betreuung unter parenteraler Behandlung	422,96 €		
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €		
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €		
Gesamt	1.290,14 €		
Bendamustin + Obinutuzumab			
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1.200,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.100,00 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Bendamustin	236,28 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) - Obinutuzumab	1.144,66 €
		Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
		Gesamt	3.692,34 €
Mosunetuzumab		<i>Prämedikation</i>	
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg i.v.)	26,72 €
		Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 mg oral)	1,17 €
		Dexamethason (20 mg)	29,12 €
		<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen</i>	
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.000 € – 1.900 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) - Mosunetuzumab	312,18 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Mosunetuzumab	137,83 € – 315,04 €
		Gesamt	1.507,02 € – 2.584,23 €
Tisagenlecleucel		<i>Vorbehandlung</i>	
		Cyclophosphamid (250 mg/m ² i.v.)	36,60 €
		Fludarabin (25 mg/m ² i.v.)	334,35 €
		<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen</i>	
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	600,00 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Cyclophosphamid	59,07 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Fludarabin	59,07 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
		Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIVp24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €
		Gesamt	1.109,24 €
Axicabtagen-Ciloleucel^a		<i>Vorbehandlung</i>	
		Cyclophosphamid (500 mg/m ² i.v.)	73,19 €
		Fludarabin (30 mg/m ² i.v.)	668,70 €
		<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen</i>	
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	600,00 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Cyclophosphamid	59,07 €
		Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101) - Fludarabin	59,07 €
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
		Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIVp24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €
		Gesamt	1.480,18 €
		Zanubrutinib + Obinutuzumab	
Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €		
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €		
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.100,00 €		
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511) - Obinutuzumab	1.144,66 €		
Gesamt	2.256,06 €		
a: Zugelassen nach drei oder mehr systemischen Therapien [1]			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: Intravenös; R ² : Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [2]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
Epcoritamab	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr			
		198.689,73 €	33,40 €	-	198.723,13 €
		Folgejahr(e)			
		102.254,88 €	-	-	102.254,88 €
ZVT					
Lenalidomid + Rituximab (R ²)	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL nach mindestens	22.171,08 €	490,14 €	800,00 €	23.461,22 €
Rituximab-Monotherapie		21.709,80 €	490,14 €	800,00 €	22.999,94 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Bendamustin + Obinutuzumab	zwei Linien einer systemischen Therapie	33.514,74 €	1.392,34 €	2.300,00 €	37.207,08 €
Mosunetuzumab		73.879,76 € – 139.671,65 €	507,02 € - 684,23 €	1.000,00 € - 1.900,00 €	75.386,78 € – 142.255,88 €
Tisagenlecleucel		239.000,00 €	509,24 €	600,00 €	240.109,24 €
Axicabtagen-Ciloleucel ^a		272.000,00 €	880,18 €	600,00 €	273.480,18 €
Zanubrutinib + Obinutuzumab		94.919,79 €	1.156,06 €	1.100 €	97.175,85 €
<p>a: Axicabtagen-Ciloleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien [1]. FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R²: Kombinationstherapie mit Rituximab und Lenalidomid; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [2]</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungsanteil

Die Anzahl der Patienten, für die eine Behandlung mit Epcoritamab in Frage kommen würde, entspricht der Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation (Patienten mit einem r/r FL nach Versagen von mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie) und wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 334 – 520 geschätzt. Die Wahl der Therapie erfolgt für diese Patienten unter Berücksichtigung von individuellen Faktoren. Gleichzeitig stehen vermehrt neue innovative Therapien wie etwa CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper und andere zielgerichtete Wirkstoffe zur Verfügung [18, 19]. Somit kann aufgrund des dynamischen Marktumfeldes der Versorgungsanteil von Epcoritamab im Anwendungsgebiet und dessen Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht abgeschätzt werden.

Kontraindikationen

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

- Patienten mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels [3].

Therapieabbrüche

Daten der Phase-I/II-Zulassungsstudie GCT3013-01 ist zu entnehmen, dass sich Abbrüche einer Therapie mit Epcoritamab vorrangig in einer Progression der Erkrankung begründen. Etwa 3,5 % der Therapieabbrüche waren auf unerwünschte Ereignisse zurückzuführen (Modul 4 A).

Ambulante versus stationäre Behandlungsanteile

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Zur Berechnung der Kosten für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Epcoritamab wurde die Fachinformation herangezogen. Für weitere Arzneimittel wurden die jeweiligen Fachinformationen verwendet. Aktuelle Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe (Stand 01. Juli 2024) und dem EBM (Online-Version) entnommen. Zur Berechnung des Verbrauchs abhängig von KOF bzw. Körpergewicht wurde eine KOF von 1,91 m² (Mikrozensus 2021) und ein Durchschnittsgewicht von 77,7 kg herangezogen [11].

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Microsoft Excel [2].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Yescarta[®]. Stand: April. 2024.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Preiskalkulation Dossier Epcoritamab FL (Stand Lauer-Taxe: 01.07.2024). 2024.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly[®] 4 mg/0,8 ml Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: August 2024.
4. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln. Stand: August 2023.
5. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima[®] 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2023.
6. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2024.
7. Roche Pharma AG. Fachinformation Gazyvaro[®], Stand: September. 2022.
8. Roche Pharma AG. Fachinformation Lunsumio[®] 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung / 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2024.
9. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Kymriah[®] $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion. Stand: Februar. 2024.
10. BeiGene Germany GmbH. Fachinformation BRUKINSA[®] 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib), Stand: April 2024.
11. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht (Mikrozensus 2021). 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 03.07.2024]
12. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2.147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 9. Dezember 2020 (BGBl. I S. 2.870) geändert worden ist (Arzneimittelpreisverordnung – AMPreisV). 2020. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>. [Zugriff am: 03.07.2024]
13. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Tavegil[®] Injektionslösung 2 mg/2 ml (Clemastinfumarat). Stand: Januar 2021.
14. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar 2018.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2024. 2024.
16. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung - Stand: April. 2024.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Zanubrutinib (Neues

Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10539/2024-06-06_AM-RL_XII-XIIa_Zanubrutinib_D-1002_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.07.2024]

18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom. Stand April 2023.
19. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 018/033OL. Stand Juni 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

Tepkinly darf nur unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes angewendet werden.

Es sollte mindestens 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung bei Auftreten eines CRS verfügbar sein, bevor Epcoritamab in Zyklus 1 gegeben wird. Eine zusätzliche Dosis Tocilizumab sollte innerhalb von 8 Stunden nach Gabe der ersten Tocilizumab-Dosis verfügbar sein.

Dosierung

Empfohlene Prämedikation und Dosierungsschema

Tepkinly ist entsprechend folgendem Aufdosierungsschema in 28-tägigen Zyklen, wie in Tabelle 3-22 beschrieben, zu verabreichen.

Tabelle 3-22: Dreistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly für Patienten mit FL

Dosierungsschema	Behandlungszyklus	Tage	Epcoritamab-Dosis (mg) ^a
Wöchentlich	Zyklus 1	1	0,16 mg (Step-up-Dosis 1)
		8	0,8 mg (Step-up-Dosis 2)
		15	3 mg (Step-up-Dosis 3)
		22	48 mg (erste volle Dosis)
Wöchentlich	Zyklus 2 – 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Alle 2 Wochen	Zyklus 4 – 9	1, 15	48 mg
Alle 4 Wochen	Zyklus 10 und folgende	1	48 mg

a: 0,16 mg ist eine Initialdosis, 0,8 mg eine Zwischendosis, 3 mg eine zweite Zwischendosis und 48 mg eine volle Dosis.

Tepkinly sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet werden.

Einzelheiten zur empfohlenen Vormedikation bei CRS sind in Tabelle 3-23 dargestellt.

Tabelle 3-23: Epcoritamab-Vormedikation

Zyklus	Vormedikation erforderlich	Vormedikation	Verabreichung
Zyklus 1	Alle Patienten	<ul style="list-style-type: none"> Dexamethason^b (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent 	<ul style="list-style-type: none"> 30 – 120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab und an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab in Zyklus 1
		<ul style="list-style-type: none"> Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent Paracetamol (650 mg – 1.000 mg oral) 	<ul style="list-style-type: none"> 30 – 120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab
Zyklus 2 und danach	Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS des Grads 2 oder 3 ^a aufgetreten ist	<ul style="list-style-type: none"> Dexamethason^b (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent 	<ul style="list-style-type: none"> 30 – 120 Minuten vor der nächsten Anwendung von Epcoritamab nach einem CRS-Ereignis des Grads 2 oder 3^a und an drei aufeinander folgenden Tagen nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein CRS jeglichen Grades auftritt.

a: Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis des Grads 4 dauerhaft abgebrochen.
b: Basierend auf der Optimierungsstudie GCT3013-01 ist Dexamethason das bevorzugte Corticosteroid zur CRS-Prophylaxe.
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom

Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie und Herpes-Virus-Infektionen wird insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Steroiden dringend empfohlen.

Tepkinly sollte nur bei ausreichend hydrierten Patienten angewendet werden. Es wird dringend empfohlen, dass alle Patienten während Zyklus 1 die folgenden Empfehlungen zur Flüssigkeitsaufnahme einhalten, sofern dies nicht medizinisch kontraindiziert ist:

- Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Absetzen blutdrucksenkender Medikamente für 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Gabe von 500 ml isotonischer intravenöser Flüssigkeit am Tag der Anwendung von Epcoritamab vor der Verabreichung; UND
- Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb 24 Stunden nach jeder Verabreichung von Epcoritamab.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (Clinical Tumor Lysis Syndrome, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem Harnsäure-senkenden Mittel empfohlen.

Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines ICANS zu überwachen und gemäß den aktuellen Leitlinien zu behandeln.

Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS aufzuklären und anzuweisen, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS und ICANS auftreten.

Dosisanpassungen und Behandlung von Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt werden, kann sich ein CRS entwickeln.

Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sind abzuklären und entsprechend zu behandeln. Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 3-24 einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden.

Tabelle 3-24: Leitlinie für die CRS-Einstufung und –Behandlung

Grad^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
Grad 1 <ul style="list-style-type: none"> Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C) 	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason ^b kann angewendet werden. Bei fortgeschrittenem Alter, hoher Tumorlast, zirkulierenden Tumorzellen, Antipyretika-refraktärem Fieber: <ul style="list-style-type: none"> eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d sollte erwogen werden. Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-25	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
<p>Grad 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber (Körpertemperatur $\geq 38\text{ °C}$) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert <p>und/oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate^c mittels Nasenkanüle oder Blow-by erfordert 	<p>Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr</p> <p>Dexamethason^b sollte erwogen werden.</p> <p>Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d wird empfohlen.</p> <p>Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alternative Immunsuppressiva^g und Methylprednisolon 1.000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt. <p>Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-25</p>	<p>Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen</p>
<p>Grad 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber (Körpertemperatur $\geq 38\text{ °C}$) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert <p>und/oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate^f mittels Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erfordert 	<p>Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr</p> <p>Dexamethason^c sollte angewendet werden.</p> <p>Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d wird empfohlen.</p> <p>Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alternative Immunsuppressiva^g und Methylprednisolon 1.000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt. <p>Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-25</p>	<p>Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen</p> <p>Falls ein CRS von Grad 3 länger als 72 Stunden andauert, sollte Epcoritamab abgesetzt werden.</p> <p>Bei mehr als 2 Einzelereignissen mit einem CRS von Grad 3, auch falls jedes Ereignis innerhalb von 72 Stunden auf Grad 2 zurückging, sollte Epcoritamab abgesetzt werden.</p>
<p>Grad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fieber (Körpertemperatur $\geq 38\text{ °C}$) <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die ≥ 2 Vasopressoren erfordert (ausgenommen Vasopressin) <p>und/oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie, die eine Überdruckbeatmung erfordert (z. B. CPAP, 	<p>Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr</p> <p>Dexamethason^c sollte angewendet werden.</p> <p>Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d wird empfohlen.</p> <p>Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alternative Immunsuppressiva^g und Methylprednisolon 1.000 mg/Tag intravenös 	<p>Epcoritamab dauerhaft absetzen</p>

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab
BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung)	sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt. Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-25	
<p>a: CRS-Einstufung gemäß ASTCT-Konsensuskriterien b: Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 – 20 mg pro Tag (oder Äquivalent) angewendet werden. c: Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 – 20 mg intravenös alle 6 Stunden verabreicht werden. d: Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (maximal 800 mg pro Dosis). Bei Bedarf erneute Gabe von Tocilizumab nach frühestens 8 Stunden. Maximal 2 Dosen in 24 Stunden e: Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von < 6 l/Minute. f: Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von ≥ 6 l/Minute. g: Riegler L et al. (2019) ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP: Biphasischer positiver Atemwegsdruck; CPAP: Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom</p>		

Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom

Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein ICANS sind die Empfehlungen in Tabelle 3-25 einzuhalten.

Tabelle 3-25: Leitlinie für die ICANS-Einstufung und -Behandlung

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

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

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

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

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisanpassungen bei anderen Nebenwirkungen

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

Versäumte oder verzögerte Anwendung

Ein erneuter Initialzyklus (identisch mit Zyklus 1 mit Standard-CRS-Prophylaxe) ist erforderlich:

- wenn zwischen der Initialdosis (0,16 mg) und der Zwischendosis (0,8 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der Zwischendosis (0,8 mg) und der zweiten Zwischendosis (3 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der zweiten Zwischendosis (3 mg) und der ersten vollen Dosis (48 mg) mehr als 14 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen den vollen Dosen (48 mg) mehr als 6 Wochen vergangen sind.

Nach dem erneuten Initialzyklus sollte der Patient die Behandlung an Tag 1 des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortsetzen (nach dem Zyklus, in dem die verzögerte Anwendung stattfand).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz nicht untersucht. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 3-Faches der oberen Normgrenze [Upper Limit of Normal, ULN] und jeglicher Aspartat-Aminotransferase [AST]-Wert) nicht untersucht, und es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) vor. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tepkinly bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tepkinly wird subkutan angewendet. Es wird ausschließlich als subkutane Injektion verabreicht, vorzugsweise in den unteren Bauchbereich oder in den Oberschenkel. Ein Wechsel der Injektionsstelle von links nach rechts oder umgekehrt wird empfohlen, insbesondere während des wöchentlichen Anwendungsschemas (d. h. Zyklus 1 – 3).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines CRS auf, das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen eines CRS zählen Fieber, Hypotonie und Hypoxie. Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei mehr als 2

Patienten beobachtet wurden, umfassten Schüttelfrost, Tachykardie, Kopfschmerzen und Dyspnoe.

Die meisten CRS-Ereignisse traten in Zyklus 1 auf und standen mit der ersten vollen Dosis von Epcoritamab in Zusammenhang. Zur Minderung des CRS-Risikos sind prophylaktisch Corticosteroide zu verabreichen.

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS ist eine unterstützende Behandlung mit Tocilizumab und/oder Corticosteroiden wie erforderlich einzuleiten (siehe Tabelle 3-24). Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten. Die Behandlung des CRS kann je nach Schwere des CRS entweder eine vorübergehende Verzögerung oder ein Absetzen von Epcoritamab erforderlich machen.

Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines ICANS auf, darunter ein tödliches Ereignis. Ein ICANS kann sich in Form von Aphasie, Bewusstseinsstörungen, kognitiven Beeinträchtigungen, motorischer Schwäche, Krampfanfällen und zerebralen Ödemen äußern.

Die meisten ICANS-Fälle traten innerhalb von Zyklus 1 der Behandlung mit Epcoritamab auf, einige jedoch mit verzögertem Beginn.

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines ICANS überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer ICANS ist eine Behandlung mit Corticosteroiden und nicht sedierenden Antikonvulsiva wie erforderlich einzuleiten. Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines ICANS sowie über das möglicherweise verzögerte Einsetzen der Ereignisse informiert werden. Die Patienten sind anzuweisen, sich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines ICANS auftreten. Die Behandlung mit Epcoritamab ist wie empfohlen entweder aufzuschieben oder abzusetzen.

Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Epcoritamab kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei mit Epcoritamab behandelten Patienten schwere oder tödliche Infektionen beobachtet.

Die Anwendung von Epcoritamab bei Patienten mit klinisch bedeutsamen aktiven systemischen Infektionen ist zu vermeiden.

Gegebenenfalls sind vor und während der Behandlung mit Epcoritamab prophylaktische Antimikrobiotika zu verabreichen. Die Patienten sind vor und nach der Anwendung von

Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Im Fall einer febrilen Neutropenie sollten die Patienten auf eine Infektion untersucht und entsprechend den lokalen Leitlinien mit Antibiotika, Flüssigkeitszufuhr und sonstigen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS wurde bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, beobachtet.

Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein TLS Flüssigkeit und eine prophylaktische Behandlung mit harnsäuresenkenden Arzneimitteln erhalten. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines TLS hin überwacht werden, insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast oder schnell proliferierenden Tumoren und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden.

Tumor-Flare-Reaktion

Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt wurden, wurde über eine Tumor-Flare-Reaktion berichtet. Zu den Symptomen können lokale Schmerzen und Schwellungen gehören. In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus von Epcoritamab ist eine Tumor-Flare-Reaktion wahrscheinlich auf den Einstrom von T-Zellen in die Tumorgebiete nach der Verabreichung von Epcoritamab zurückzuführen.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für eine Tumor-Flare-Reaktion identifiziert. Bei Patienten mit voluminösen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko einer Beeinträchtigung und Morbidität aufgrund eines Masseneffekts als Folge eines Tumor Flare. Mit Epcoritamab behandelte Patienten sollten überwacht und auf Tumor-Flare-Reaktionen an kritischen Körperstellen untersucht werden.

CD20-negative Erkrankung

Zu Patienten mit CD20-negativem DLBCL und Patienten mit CD20-negativem FL, die mit Epcoritamab behandelt wurden, liegen nur begrenzte Daten vor, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativem DLBCL und Patienten mit CD20-negativem FL im Vergleich zu Patienten mit CD20-positivem DLBCL bzw. Patienten mit CD20-positivem FL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile einer Behandlung von Patienten mit CD20-negativem DLBCL und FL mit Epcoritamab sollten abgewogen werden.

Patientenkarte

Der Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und ICANS sowie über alle Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS und/oder ICANS auftreten. Den Patienten ist eine Patientenkarte auszuhändigen und sie sollten angewiesen werden, die Karte jederzeit bei sich zu haben. Diese Karte beschreibt die

Symptome von CRS und ICANS, die, falls sie auftreten, den Patienten veranlassen sollten, sofort einen Arzt aufzusuchen.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen während der Behandlung mit Epcoritamab nicht verabreicht werden. Es wurden keine Studien bei Patienten durchgeführt, die Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die vorübergehende Erhöhung bestimmter proinflammatorischer Zytokine durch Epcoritamab kann die Aktivitäten der Cytochrom P450-Enzyme unterdrücken. Wenn bei Patienten, die mit Cytochrom P450-Substraten mit enger therapeutischer Breite behandelt werden, eine Therapie mit Epcoritamab eingeleitet wird, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Epcoritamab ist der Schwangerschaftsstatus bei Frauen im gebärfähigen Alter zu überprüfen.

Schwangerschaft

Aufgrund seines Wirkmechanismus könnte Epcoritamab bei Anwendung in der Schwangerschaft eine Schädigung des Fötus hervorrufen, darunter B-Zell-Lymphozytopenie und Veränderungen der normalen Immunantwort. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Epcoritamab bei Schwangeren vor. Mit Epcoritamab wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. Immunglobulin (Ig)G1-Antikörper wie Epcoritamab können die Plazenta passieren und so zu einer Exposition des Fötus führen. Schwangere sind über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.

Epcoritamab wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epcoritamab in die Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf die Milchbildung hat. Da IgG bekanntermaßen in der Muttermilch vorhanden sind, kann das Neugeborene über die Muttermilch mit Epcoritamab in Berührung kommen. Während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt. Die Auswirkungen von Epcoritamab auf die Fertilität von Männern und Frauen sind nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epcoritamab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit eines ICANS sind die Patienten darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Radfahren oder Bedienen von schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen Vorsicht walten zu lassen (bzw. im Fall von Symptomen auf diese Tätigkeiten zu verzichten).

Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete unterstützende Behandlung einzuleiten.

Dauer der Haltbarkeit***Ungeöffnete Durchstechflasche***

2 Jahre

Verdünntes Epcoritamab

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

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht einfrieren.

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

Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit einem Brombutylgummistopfen, der am Kontaktpunkt mit Fluorpolymer beschichtet ist, und einem Aluminiumsiegel mit hellblauer Flip-off-Kappe aus Plastik, die 4 mg pro 0,8 ml Injektionslösung enthält.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Jede Durchstechflasche Epcoritamab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

Epcoritamab wird in Form von 28-tägigen Zyklen und gemäß dem Dosierungsschema in Tabelle 3-22 angewendet.

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

Zubereitung von Epcoritamab

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

Anweisungen zur Zubereitung der 0,16 mg- und 0,8 mg-Dosen von Epcoritamab

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

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

- | |
|---|
| 1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten |
| a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 4 mg/0,8 ml mit der hellblauen Kappe aus dem Kühlschrank. |
| b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen. |
| c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken. |
| Die Durchstechflasche NICHT verwirbeln oder kräftig schütteln. |
| 2) Durchführung der ersten Verdünnung |
| a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als „Verdünnung A“. |
| b) Überführen Sie 0,8 ml Epcoritamab in die Durchstechflasche mit Verdünnung A. |

<p>c) Überführen Sie 4,2 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) -Natriumchlorid-Lösung in die Durchstechflasche mit Verdünnung A. Die initial verdünnte Lösung enthält 0,8 mg/ml Epcoritamab.</p> <p>d) Die Durchstechflasche mit Verdünnung A 30 – 45 Sekunden lang sanft schwenken.</p>
<p>3) Durchführung der zweiten Verdünnung</p> <p>a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als „Verdünnung B“.</p> <p>b) Überführen Sie 2 ml Lösung aus der als Verdünnung A gekennzeichneten Durchstechflasche in die Durchstechflasche mit Verdünnung B. Die Durchstechflasche mit Verdünnung A wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.</p> <p>c) Überführen Sie 8 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) Natriumchloridlösung in die Durchstechflasche mit Verdünnung B, um eine endgültige Konzentration von 0,16 mg/ml zu erreichen.</p> <p>d) Die Durchstechflasche mit Verdünnung B 30 – 45 Sekunden lang sanft schwenken.</p>
<p>4) Entnahme der Dosis Ziehen Sie 1 ml der verdünnten Epcoritamab-Lösung aus der Durchstechflasche mit Verdünnung B in eine Spritze auf. Die Durchstechflasche mit Verdünnung B wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.</p>
<p>5) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (0,16 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze.</p>
<p>6) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.</p>

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

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

<p>1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten</p> <p>a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 4 mg/0,8 ml mit der hellblauen Kappe aus dem Kühlschrank.</p> <p>b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen.</p> <p>c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken.</p> <p>Die Durchstechflasche NICHT verwirbeln oder kräftig schütteln.</p>
<p>2) Durchführung der Verdünnung</p> <p>a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als „Verdünnung A“.</p> <p>b) Überführen Sie 0,8 ml Epcoritamab in die Durchstechflasche mit Verdünnung A.</p> <p>c) Überführen Sie 4,2 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) Natriumchloridlösung in die Durchstechflasche mit Verdünnung A, um eine endgültige Konzentration von 0,8 mg/ml zu erreichen.</p> <p>d) Die Durchstechflasche mit Verdünnung A 30 – 45 Sekunden lang sanft schwenken.</p>
<p>3) Entnahme der Dosis Ziehen Sie 1 ml der verdünnten Epcoritamab-Lösung aus der Durchstechflasche mit Verdünnung A in eine Spritze auf. Die Durchstechflasche mit Verdünnung A wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.</p>
<p>4) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (0,8 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze.</p>
<p>5) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.</p>

Anweisungen zur Zubereitung der zweiten Zwischendosis (3 mg) – Keine Verdünnung erforderlich

Eine Epcoritamab-Dosis von 3 mg ist nur für FL-Patienten erforderlich.

<p>1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten</p> <p>a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 4 mg/0,8 ml mit der hellblauen Kappe aus dem Kühlschrank.</p> <p>b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen.</p> <p>c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken.</p> <p>Die Durchstechflasche NICHT verwirbeln oder kräftig schütteln.</p>
<p>2) Entnahme der Dosis</p> <p>Ziehen Sie 0,6 ml Epcoritamab in eine Spritze auf.</p>
<p>3) Spritze kennzeichnen</p> <p>Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (3 mg) das Datum und die Tageszeit auf der Spritze.</p>
<p>4) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.</p>

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Tabelle 3-27: Risk Management Plan

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung beinhalten Leitlinie zur ICANS-Einstufung und –Behandlung <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Schwerwiegende Infektion	<p><u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der SmPC – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8 der SmPC – Nebenwirkungen <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Risiko einer Überdosierung durch Medikationsfehler	<p><u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.9 der SmPC – Überdosierung • Abschnitt 6.6 der SmPC – Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Langzeitsicherheit	<p><u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; ICANS: Immunezellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels	

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-28 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>hydrierten Patienten angewendet werden.</p> <p>Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (clinical tumor lysis syndrome, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem harnsäuresenkenden Mittel empfohlen. (Seite 1, Abschnitt 4.2)</p>	
4.	Überwachung auf infusionsbedingte Reaktionen (CRS, ICANS)	<p>Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines immunzellassozierten Neurotoxizitätssyndroms (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) zu überwachen und gemäß den aktuellen Leitlinien zu behandeln. Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS aufzuklären und anzuweisen, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS und ICANS auftreten (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>(Seite 1, Abschnitt 4.2)</p>	Ja
5.	Management Nebenwirkungen	<p>Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 4 einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden. Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 4 einzuhalten. (Seiten 2 und 3, Abschnitt 4.2)</p> <p>Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein ICANS sind die Empfehlungen</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		in Tabelle 5 einzuhalten. (Seiten 3 und 4, Abschnitt 4.2)	
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTLS: Klinisches Tumorlysesyndrom; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; PCP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist August 2024 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-28 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

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