

Epcoritamab (follikuläres Lymphom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal progress bar consisting of 18 rectangular segments. The segments are colored in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the 12th, 13th, and 14th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-95

Version: 1.0

Stand: 10.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1897

DOI: 10.60584/A24-95

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Epcoritamab (follikuläres Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.09.2024

Interne Projektnummer

A24-95

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-95>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (follikuläres Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-95>.

Schlagwörter

Epcoritamab, Lymphom – Follikuläres, Nutzenbewertung

Keywords

Epcoritamab, Lymphoma – Follicular, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Tobias Effertz
- Charlotte Guddat
- Lisa Junge
- Claudia Kapp
- Philip Kranz
- Veronika Schneck
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Epcoritamab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Epcoritamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Epcoritamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.09.2024 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.11
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
I 6 Literatur	I.13
I Anhang A Suchstrategien.....	I.14
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.15

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Epcoritamab	I.5
Tabelle 3: Epcoritamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Epcoritamab	I.8
Tabelle 5: Epcoritamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Epcoritamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.09.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Epcoritamab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulären Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,▪ Lenalidomid + Rituximab,▪ Rituximab-Monotherapie,▪ Mosunetuzumab,▪ Tisagenlecleucel

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Epcoritamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt.
c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires

Abweichend von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt der pU innerhalb der patientenindividuellen Therapie 2 weitere Therapieoptionen (Axicabtagen-Ciloleucel, Zanubrutinib + Obinutuzumab als Kombinationstherapie). Die Abweichung des pU

von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Epcoritamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU identifiziert unter weiteren Untersuchungen allerdings die 1-armige Studie GCT3013-01 mit Epcoritamab und gibt an, Ergebnisse zur Teilpopulation mit follikulärem Lymphom Grad 1 bis 3A nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab heranzuziehen. Einen Zusatznutzen beansprucht der pU allerdings nicht mit der Begründung, dass sich basierend auf den formalen Vorgaben des G-BA kein Zusatznutzen von Epcoritamab abbilden lasse.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung von Epcoritamab nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Epcoritamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab-Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Epcoritamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

1.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Epcoritamab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulären Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab-Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Epcoritamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires	

Abweichend von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt der pU innerhalb der patientenindividuellen Therapie 2 weitere Therapieoptionen (Axicabtagen-Ciloleucel, Zanubrutinib + Obinutuzumab als Kombinationstherapie). Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Epcoritamab (Stand zum 03.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Epcoritamab (letzte Suche am 03.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Epcoritamab (letzte Suche am 03.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Epcoritamab (letzte Suche am 03.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Epcoritamab (letzte Suche am 24.09.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Epcoritamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU keine RCT mit Epcoritamab identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung nach anderen Studientypen durch und identifiziert die 1-armige Studie GCT3013-01 [2,3], die maßgeblich für die Zulassung von Epcoritamab im vorliegenden Anwendungsgebiet war. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Der pU gibt an, Ergebnisse der Studie GCT3013-01 zur Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab heranzuziehen. Einen Zusatznutzen beansprucht der pU allerdings nicht. Er begründet dies damit, dass sich basierend auf den formalen Vorgaben des G-BA kein Zusatznutzen von Epcoritamab abbilden lasse.

In Übereinstimmung mit dem pU wird kein Zusatznutzen von Epcoritamab abgeleitet. Grund hierfür ist, dass die 1-armige Studie GCT3013-01 keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie GCT3013-01

Bei der Studie GC3013-01 handelt es sich um eine laufende, 1-armige, offene, multizentrische Studie der Phasen 1 und 2 zu Epcoritamab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, progredienten oder refraktärem B-Zell-Lymphom. Die Studie gliedert sich in

eine Dosisescalations- (zur Ermittlung der Dosierung von Epcoritamab für die folgenden Phasen), eine Dosisexpansions- sowie eine Dosisoptimierungsphase. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen histologischen Subtypen der B-Zell-Neoplasien gemäß der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation 2016 [4] oder 2008 [5] (u. a. follikuläres Lymphom Grad 1 bis 3A). Für einen Einschluss in die Dosisexpansions- oder Dosisoptimierungsphase der Studie mussten die Patientinnen und Patienten eine rezidivierende oder refraktäre, messbare Erkrankung nach 2 oder mehr vorherigen systemischen antineoplastischen Therapien, einschließlich mindestens 1 gegen das Epitop Cluster of Differentiation(CD)20 gerichteten monoklonalen Antikörpertherapie aufweisen.

Primärer Endpunkt der Dosisexpansionsphase der Studie GCT3013-01 ist die Gesamtansprechrage. Primärer Endpunkt der Dosisoptimierungsphase ist der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Zytokinfreisetzungssyndrom vom Grad 2 und mehr sowie Zytokinfreisetzungssyndrom jeglichen Grades ab der 1. Gabe von Epcoritamab bis 7 Tage nach Verabreichung der 2. vollen Dosis von Epcoritamab.

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU Ergebnisse zu Epcoritamab für die Teilpopulation mit follikulärem Lymphom Grad 1 bis 3A der Dosisoptimierungsphase vor (N = 86). Ergänzend stellt er Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten für Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom Grad 1 bis 3A (N = 128) aus der Dosisexpansionsphase dar.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung von Epcoritamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Die Betrachtung 1-armiger Daten zur Behandlung mit Epcoritamab aus der Studie GCT3013-01 ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die Studie GCT3013-01 für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Epcoritamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Epcoritamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^{b, c}	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab-Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel 	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Epcoritamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1); a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol* 2024. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(24\)00166-2](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(24)00166-2).
3. Hutchings M, Mous R, Clausen MR et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet* 2021; 398(10306): 1157-1169. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00889-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00889-8).
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
5. WHO. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Epcoritamab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(epcoritamab OR GEN-3013) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
epcoritamab* OR GEN-3013 OR GEN3013 OR (GEN 3013)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die im Folgenden dargestellten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Epcoritamab sind der Fachinformation des Arzneimittels entnommen.

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 1-13 beschrieben, zu verabreichen.

Tabelle 1-13: 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 1-14 dargestellt.

Tabelle 1-14: 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 4 der Fachinformation einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden.

Immunzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom

Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein ICANS sind die Empfehlungen in Tabelle 5 der Fachinformation einzuhalten.

Bei anderen Nebenwirkungen sind die empfohlenen Dosisanpassungen in Tabelle 6 der Fachinformation zu beachten.

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 4 der Fachinformation). 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.

Immunzellosoziiertes 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.

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.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.14
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.22
II 3 Literatur.....	II.23

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
CAR	Chimärer-Antigenrezeptor
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FL	follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
LDC	Lymphozytendepletion
M2Q	mindestens 2 Quartale
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das follikuläre Lymphom (FL) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt entsprechend der Fachinformation. Demnach wird Epcoritamab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie angewendet [1].

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit FL aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den Kriterien der Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires [GELF-Kriterien]), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.

Unabhängig davon, dass das FL mit Grad 3b von dem zugelassenen Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Dossierbewertung in Anlehnung an die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA auf das rezidierte oder refraktäre FL der Grade 1 bis 3a. Das FL vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Die neue Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2022 [2] zu lymphoiden Tumoren grenzt mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „FL mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen FL (Grad 1 bis 3a) ab.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten ein großer therapeutischer Bedarf an innovativen und wirksamen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktärem FL, die mit möglichst wenig Nebenwirkungen verbunden sind und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen verbessern. Insbesondere

Risikopatientinnen und -patienten mit sehr frühem Rezidiv oder einfach bzw. mehrfach refraktärem FL verbliebe nur eine begrenzte Anzahl an Therapieoptionen.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	prognostizierte Prävalenz des FL in Deutschland im Jahr 2024	-	12 790–19 949 ^a
2	davon mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien	3,0	384–598
3	davon in der GKV-Zielpopulation	87,0	334–520

a. Die untere Grenze bezieht sich auf Erwachsene. Für die obere Grenze liegt keine Altersbeschränkung vor.
FL: follikuläres Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: prognostizierte Prävalenz des FL in Deutschland im Jahr 2024

Zunächst schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit FL mittels einer Spanne. Die Patientenzahl der unteren Grenze ermittelt der pU auf Basis einer Analyse von Routinedaten der AOK PLUS [3-5]. Neben Angaben in Modul 3 A legt der pU das Studienprotokoll dieser Routinedatenanalyse [3], eine Ergebnispräsentation [4] sowie eine eigene ergänzende Berechnung vor [5]. Die Angabe zur oberen Grenze entnimmt er Modul 3 A des Dossiers zum Verfahren von Zanubrutinib aus dem Jahr 2023 [6], das sich auf das gleiche Anwendungsgebiet bezieht wie die vorliegende Bewertung. Die einzelnen Schritte zur Schätzung der unteren und oberen Grenze der vorausberechneten Prävalenz des FL im Jahr 2024 werden nachfolgend beschrieben.

Untere Grenze

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit FL im Jahr 2020 in Deutschland

Die Basis der unteren Grenze bildet die vom pU vorgelegte retrospektive Analyse von Routinedaten der AOK PLUS. Sie wurde durchgeführt von der Cytel Inc./Ingress-Health GmbH in Kooperation mit dem Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e. V. und umfasst mehrere Auswertungen zu verschiedenen Indikationen des Lymphoms. Gemäß Studienprotokoll zur Routinedatenanalyse umfasst die herangezogene Datenbank alle Versicherten der AOK PLUS. Dabei handelt es um gesetzlich Versicherte vorwiegend aus den Bundesländern Sachsen und Thüringen [3].

Der pU zieht zunächst Angaben zur alters- und geschlechtsadjustierten administrativen Prävalenz des FL bei Erwachsenen je 100 000 Personen im Jahr 2020 aus der Ergebnispräsentation zur AOK-PLUS-Routinedatenanalyse [4] heran. Aus dieser sowie dem ebenfalls vorliegenden Studienprotokoll [3] lässt sich folgendes Vorgehen entnehmen:

Auf die Versicherten aus dem gewählten Studienzeitraum vom 01.01.2019 bis 30.06.2021 wurden neben einer durchgängigen Versicherung während des Studienzeitraums (mit Ausnahme kurzer Unterbrechungen der Versicherung von bis zu 30 Tagen) die folgenden Einschlusskriterien angewendet:

- Alter \geq 18 Jahre zum Indexzeitpunkt (d. h. zur 1. Diagnose innerhalb der Einschlussperiode)
- Vorliegen von mindestens 1 der nachfolgenden Diagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM) im stationären Bereich oder 2 gesicherten ambulanten fachärztlichen Diagnosen in 2 aufeinanderfolgenden Quartalen
- herangezogene Diagnosecodes gemäß ICD-10-GM:
 - C82.0 (Follikuläres Lymphom Grad I)
 - C82.1 (Follikuläres Lymphom Grad II)
 - C82.2 (Follikuläres Lymphom Grad III, nicht näher bezeichnet)
 - C82.3 (Follikuläres Lymphom Grad IIIa)
 - C82.4 (Follikuläres Lymphom Grad IIIb)

Den Dokumenten zur AOK-PLUS-Routinedatenanalyse [3,4] ist zu entnehmen, dass eine Alters- und Geschlechtsadjustierung basierend auf jährlichen Alters- und Geschlechtsverteilungen anhand der Fortschreibung des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamts [7] erfolgte. Der Ergebnispräsentation lassen sich Prävalenzangaben pro 100 000 Personen für die einzelnen o. g. ICD-10-GM-Codes bzw. FL-Grade sowie zusammengefasst über die Codes C82.0 bis C82.4 ablesen. Zur Bildung der Prävalenzraten wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Diagnose im Jahr 2020 je FL-Grad jeweils zu den im Jahr 2020 kontinuierlich versicherten und \geq 18 Jahre alten Personen in der Datenbank (N = 2 685 864) ins Verhältnis gesetzt.

Der pU bildet die Differenz der alters- und geschlechtsadjustierten Prävalenzangabe pro 100 000 Personen zwischen dem zusammengefassten Wert (Codes C82.0 bis C82.4) (17,64 pro 100 000 Personen) und der entsprechenden Angabe zum FL des Grades 3b gemäß dem Code C82.4 (1,26 pro 100 000 Personen) für das Jahr 2020. Das Ergebnis der Differenz (16,38 pro

100 000 Personen) überträgt er auf die Anzahl (n = 69 411 087) erwachsener Personen zum Stichtag 31.12.2020 auf Grundlage der Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes [8]. Dies ergibt eine Anzahl von 11 370 Erwachsenen mit FL in Deutschland für das Jahr 2020.

Prognose für das Jahr 2024

Der pU entnimmt aus Modul 3 A des Dossiers zum Verfahren von Zanubrutinib aus dem Jahr 2023 Angaben zu Prävalenzraten des FL in der Bevölkerung Deutschlands (siehe unten; Abschnitt obere Grenze) jeweils für die Jahre 2018 bis 2021 [6]. Mittels linearer Regression anhand dieser Daten schreibt der pU seine Schätzung auf Basis der AOK-PLUS-Analyse (11 370 Erwachsene mit FL in Deutschland im Jahr 2020) für das Jahr 2024 fort und erhält als Ergebnis eine Anzahl von 12 790 erwachsenen Patientinnen und Patienten als untere Grenze.

Obere Grenze

Den Wert der oberen Grenze entnimmt der pU Modul 3 A (Abschnitt 3.2.3 zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland) des Dossiers zum Verfahren von Zanubrutinib [6]. Die nachfolgenden Ausführungen basieren daher auf dieser Quelle.

Patientinnen und Patienten mit FL in den Jahren 2018 bis 2021 in Deutschland

Die Ausgangsbasis bildet eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Diese umfasst Daten von mehr als 50 verschiedenen Krankenkassen. Auf Basis dieser Datenbank wurde für die Analyse eine hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland repräsentative Stichprobe extrahiert. Auf Basis von Daten für den Zeitraum vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2021 wurden Prävalenzschätzungen jeweils für die Einzeljahre 2018 bis 2021 durchgeführt, wobei das methodische Vorgehen und die Zwischenergebnisse ausschließlich für das Jahr 2021 mit der Anmerkung berichtet werden, dass für die übrigen Kalenderjahre methodisch analog vorgegangen wurde.

Für das Jahr 2021 bildeten demnach Versicherte die Ausgangspopulation, die in den beiden Vorjahren und bis zum 31.12.2021 kontinuierlich beobachtbar waren, einschließlich derjenigen, die innerhalb dieses Zeitraumes geboren wurden bzw. zwischen dem 01.01.2021 und dem 31.12.2021 verstarben. Für die Prävalenzermittlung wurden außerdem folgende Einschlusskriterien herangezogen:

- Vorliegen von mindestens 1 der nachfolgenden ICD-10-GM-Diagnosecodes im Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 31.12.2021 als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose und / oder als mindestens 2 gesicherte ambulante Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen (M2Q)
- herangezogene Diagnosecodes gemäß ICD-10-GM:

- C82.0 (Follikuläres Lymphom Grad I)
- C82.1 (Follikuläres Lymphom Grad II)
- C82.3 (Follikuläres Lymphom Grad IIIa)

Für das Jahr 2021 trafen die genannten Kriterien auf 861 Patientinnen und Patienten von 3 615 729 Versicherten der Ausgangspopulation in der InGef-Datenbank zu. Anschließend wurde die Prävalenz pro 100 000 Personen sowohl für das Jahr 2021 als auch analog für die Einzeljahre 2018 bis 2020 ermittelt anhand der jeweiligen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit FL aus der jeweiligen Ausgangspopulation in der InGef-Datenbank, die wie folgt lauten:

- 2018: 22,77 pro 100 000 Personen
- 2019: 23,38 pro 100 000 Personen
- 2020: 24,34 pro 100 000 Personen
- 2021: 23,81 pro 100 000 Personen

Prognose für das Jahr 2024

Für die Hochrechnung wurde zunächst das arithmetische Mittel der Prävalenz pro 100 000 Personen der Jahre 2018 bis 2021 gebildet (rund 23,57). Dieses wurde anschließend auf die Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2024 gemäß der 15. Koordinierten Bevölkerungsvorberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) zum Stichtag 31.12.2024 (N = 84 620 800) [9] angewendet. Dies ergibt eine Anzahl von 19 949 Patientinnen und Patienten mit FL im Jahr 2024 als obere Grenze.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien

Der pU zieht erneut das Zanubrutinib-Dossier (Abschnitt 3.2.4 zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation) [6] heran. Die zugrunde liegende InGef-Datenanalyse ergab, dass 25 (3,0 %) von 826 Erwachsenen mit FL im Jahr 2021 aus der InGef-Datenbank mindestens 2 FL-spezifische Vortherapien aufwiesen. Der pU überträgt diesen Anteilswert auf die Spanne aus Schritt 1 und erhält als Ergebnis eine Anzahl von 384 bis 598 Patientinnen und Patienten.

Die zugrunde liegenden Aufgreifkriterien der InGef-Datenanalyse werden nachfolgend zusammengefasst (für eine ausführliche Beschreibung siehe auch die Bewertung der Patientenzahlen zum betreffenden Zanubrutinib-Verfahren [10]):

- Ausgangsbasis: kontinuierlich Versicherte im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2021, einschließlich derjenigen, die innerhalb dieses Zeitraumes geboren wurden oder verstarben
- FL-Diagnose gemäß ICD-10-GM im Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 31.12.2021 entsprechend der Kriterien der oberen Grenze aus Schritt 1 und Alter ≥ 18 Jahre am 31.12.2021
- Beginn von mindestens 1 FL-spezifischen Therapie im Jahr 2022 und davor im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zur 1. FL-spezifischen Therapie mindestens 2 weitere FL-spezifische Therapien, jeweils bestehend aus vordefinierten Arzneimittel- oder Stammzelltherapien anhand ausgewählter Anatomisch-therapeutisch-chemischer(ATC)-Codes und Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)

Schritt 3: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87 % [8,11] ermittelt der pU eine Anzahl von 334 bis 520 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind rechnerisch nachvollziehbar. Die Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist jedoch durch das methodische Vorgehen des pU in der Gesamtschau tendenziell unterschätzt. Wesentliche Gründe hierfür werden in restriktiven Einschlusskriterien hinsichtlich des Vorliegens einer FL-Diagnose (untere Grenze) und in dem Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien gesehen, der auf einer Punktschätzung anstatt auf einem verfügbaren Konfidenzintervall basiert (obere Grenze). Die maßgeblichen Gründe der Bewertung werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: prognostizierte Prävalenz des FL in Deutschland im Jahr 2024

Untere Grenze

Die untere Grenze schätzt der pU auf Basis einer Analyse der AOK-PLUS-Routinedaten. Anders als in der für die obere Grenze verwendeten InGef-Routinedatenanalyse liegen der unteren Grenze Einschlusskriterien für Patientinnen und Patienten mit FL zugrunde, die für den vorliegenden Fall als zu einschränkend auf die Zielpopulation wirkend angesehen werden. So wurden gesicherte ambulante Diagnosen nur dann aufgenommen, wenn sie von einer Fachärztin oder einem Facharzt dokumentiert waren. Ferner mussten ambulante Diagnosen in 2 aufeinanderfolgenden Quartalen vorliegen, während die Vorgabe in der InGef-Datenanalyse aus M2Q mit ambulanter Diagnose im Kalenderjahr bestand. Zudem bleibt bei der Analyse der AOK-PLUS-Routinedaten unklar, ob eine ambulante Diagnose in 2

aufeinanderfolgenden Quartalen im Jahr 2020 vorliegen musste oder auch andere Quartale im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 30.06.2021 berücksichtigt wurden.

Ferner besteht für die untere Grenze Unsicherheit dahin gehend, dass sich die AOK-PLUS-Routinedaten [4] vorwiegend auf Versicherte aus den Bundesländern Thüringen und Sachsen beziehen, während sich die InGef-Daten (obere Grenze) auf Deutschland insgesamt beziehen.

Obere Grenze

Zur Patientenzahl der oberen Grenze (n = 19 949) ist anzumerken, dass diese sich im Gegensatz zur Patientenzahl der unteren Grenze, die gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Epcoritamab auf Erwachsene eingegrenzt wurde, auf alle Altersgruppen bezieht. Die für das Jahr 2024 angesetzte Prävalenzrate von rund 23,57 pro 100 000 Personen wurde in den InGef-Daten anhand einer Ausgangspopulation jeglichen Alters ermittelt [6].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien

Der pU ermittelt den Anteilswert anhand von Angaben zur Schätzung von Patientenzahlen aus dem Zanubrutinib-Dossier [6], die sich auf eine Punktschätzung beziehen. Dem Dossier lässt sich jedoch ein 95 %-Konfidenzintervall entnehmen, das auf Basis der InGef-Daten ermittelt wurde und im damaligen Verfahren für die Schätzung der Patientenzahlen herangezogen wurde. Angesichts der geringen Fallzahlen in der InGef-Analyse (25 Patientinnen und Patienten bei 3 203 636 Personen in der Stichprobe) trägt ein Konfidenzintervall (16 bis 37 Patientinnen und Patienten) dieser Unsicherheit angemessener Rechnung.

Darüber hinaus bestehen die folgenden maßgeblichen bereits in der Nutzenbewertung zu Zanubrutinib festgestellten Unsicherheiten hinsichtlich des vom pU aus der Analyse der InGef-Daten ermittelten Anteilswerts (3 %):

- In der Analyse wurden auch Patientinnen und Patienten mit einer Stammzelltransplantation herangezogen, während gemäß der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA davon ausgegangen wird, dass bei Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes keine Indikation für eine Stammzelltransplantation besteht. Es ist unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten aufgegriffen wurden, für die im gesamten Betrachtungsjahr 2022 eine Stammzelltransplantation infrage kam und die gemäß Angaben des G-BA nicht Teil der Zielpopulation sind.
- Es ist nicht auszuschließen, dass durch den verwendeten Zeitraum von 8 Jahren zur Identifizierung der Patientengruppe mit ≥ 2 Vortherapien Patientinnen und Patienten fehlen, z. B. diejenigen, die vor dem Beobachtungszeitraum bereits eine für das FL spezifische Therapie und im Beobachtungszeitraum lediglich 1 Vortherapie erhielten.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Das Nutzenbewertungsverfahren zu Zanubrutinib aus dem Jahr 2023 [6,10] stellt die letzte Bewertung im gleichen Anwendungsgebiet dar. Darin wurde auf Basis des zugehörigen Dossiers eine Spanne von ca. 370 bis 840 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation vom G-BA für seinen Beschluss zugrunde gelegt [12]. Die nun vorgelegte Spanne von 334 bis 520 Patientinnen und Patienten stellt aus methodischer Sicht keine bessere Schätzung dar. Bei den AOK-PLUS-Routinedaten handelt es sich um Angaben von 1 Krankenkasse, die sich vorwiegend auf die Bundesländer Thüringen und Sachsen beziehen, während der InGef-Forschungsdatenbank laut Modul 3 A des Zanubrutinib-Dossiers über 50 verschiedene Krankenkassen zugrunde liegen, die mehr als die Hälfte aller Krankenversicherungen in Deutschland abdecken [6]. Die Aufgreifkriterien sind außerdem im vorliegenden Verfahren als zu einschränkend anzusehen. Auch wurde im Zanubrutinib-Verfahren ein Konfidenzintervall herangezogen, während der pU im vorliegenden Verfahren eine Punktschätzung heranzieht (siehe oben, Bewertung zu Schritt 2). In der Gesamtschau werden daher gegenüber der Schätzung des pU die Patientenzahlen aus dem Zanubrutinib-Verfahren unter Berücksichtigung der erwähnten Unsicherheiten im vorliegenden Verfahren bevorzugt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt die zukünftige Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2024 bis 2029.

Für die Inzidenz leitet der pU zunächst für die Jahre 2012 bis 2019 auf Basis einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) (Datenstand: 13.09.2022) [13] eine leichte Abnahme der rohen Rate der Inzidenz ab. Er berechnet mittels linearer Regression einen Steigungsfaktor, den er auf die vorausberechnete Bevölkerung gemäß der 15. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [9] anwendet. Zusammenfassend ergibt sich keine wesentliche Änderung für die Zahl der Neuerkrankten. Dabei ist zu beachten, dass die genannten Daten des ZfKD mittlerweile zum Datenstand des 05.09.2024 verfügbar sind, bei

dem für die Jahre 2012 bis 2019 eine leichte Zunahme der rohen Rate der Inzidenz zu beobachten ist [14].

Die zukünftige Prävalenz des FL bei Erwachsenen schätzt der pU entsprechend dem methodischen Vorgehen im Rahmen der Schätzung der Patientenzahlen der Zielpopulation (siehe Abschnitt II 1.3.1, Schritt 1: untere Grenze) und geht entsprechend von einer Zunahme der Prävalenz aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Epcoritamab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^{b, c}	334–520	Die Angabe des pU ist in der Gesamtschau tendenziell unterschätzt. Wesentliche Gründe hierfür werden in restriktiven Einschlusskriterien hinsichtlich des Vorliegens einer FL-Diagnose (untere Grenze) und in dem Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FL-spezifischen Vortherapien gesehen, der auf einer Punktschätzung anstatt auf einem verfügbaren Konfidenzintervall basiert (obere Grenze). Im Vergleich zur vorliegenden Schätzung ist die Angabe von ca. 370 bis 840 Patientinnen und Patienten aus dem Verfahren zu Zanubrutinib aus dem Jahr 2023 [12] als methodisch geeigneter anzusehen.
<p>a. Angabe des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Epcoritamab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten FL des Grades 3b nicht in Betracht kommt. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit FL aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>FL: follikuläres Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

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

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Der pU stellt Kosten für die zu bewertende Therapie und die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar, die nachfolgend bewertet werden.

Darüber hinaus macht der pU Angaben zu den folgenden Therapien: Axicabtagen-Ciloleucel sowie Zanubrutinib + Obinutuzumab. Diese zusätzlichen Angaben des pU werden nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zu bewertenden Therapie entsprechen der Fachinformation von Epcoritamab [1]. Dieser ist keine maximale Behandlungsdauer für Epcoritamab zu entnehmen, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Der pU differenziert im Hinblick auf die Behandlungsdauer zwischen dem 1. Behandlungsjahr (28 Behandlungstage) und Folgejahren (13 Behandlungstage).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [15-20]. Hierbei ist allerdings Folgendes zu beachten:

Die Therapie mit Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie erfolgt in der Induktionsphase mit 6 Zyklen à 28 Tagen

[16]. Die Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab erfolgt als 1 Gabe alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt [16]. Der pU betrachtet für diese Therapie ausschließlich das 1. Behandlungsjahr und veranschlagt dafür korrekt 3 Gaben im Rahmen der Erhaltungstherapie.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch der zu bewertenden Therapie sowie den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,15-20].

Der Verbrauch der Wirkstoffe Bendamustin und Rituximab richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) der Patientin bzw. des Patienten [15,16,18,20]. Für seine Berechnungen legt der pU eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² zugrunde. Diese ermittelt er mit der DuBois-Formel auf Basis der Angaben zu Körpergröße und -gewicht gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [21].

Für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch von Bendamustin pro Gabe denjenigen der Fachinformation von Obinutuzumab im dortigen Abschnitt 5.1 im Zusammenhang mit der dort beschriebenen klinischen Phase-III-Studie GAO4753g/GADOLIN [16]. Demnach beträgt der Verbrauch – wie vom pU angesetzt – 90 mg/m² KOF pro Tag an den Tagen 1 und 2 von insgesamt 6 Zyklen zu je 28 Tagen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Epcoritamab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2024 wieder.

Für Lenalidomid setzt der pU keinen Herstellerrabatt an, der auf Basis des Festbetrages berechnet wurde.

Für Tisagenlecleucel setzt der pU korrekt den Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer an. Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2024 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [22] hat die Leistung „Gabe von Chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2024 krankenhaushausindividuelle NUB-Entgelte für die Kosten von Tisagenlecleucel vereinbart werden können.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er den Fachinformationen [1,15-20] entnimmt, sind größtenteils nachvollziehbar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Zu bewertende Therapie

Der pU setzt für den 1. Zyklus (im 1. Behandlungsjahr) Kosten für die gemäß Fachinformation von Epcoritamab [1] erforderliche Prämedikation mit Prednisolon oder Dexamethason oder Äquivalent, Diphenhydramin oder Äquivalent und Paracetamol an. Neben oralem Prednisolon und Paracetamol macht der pU Angaben zu den Kosten von Clemastinfumarat (intravenös). Allerdings berücksichtigt der pU keinen Verwurf. Außerdem existiert für die Prämedikation mit Prednisolon eine wirtschaftlichere Stückelung mit Tabletten à 20 mg anstelle von Tabletten à 50 mg, die allerdings mit einer höheren Anzahl an Tabletten je Behandlung verbunden ist. Für Paracetamol berücksichtigt der pU keinen Rabatt, der auf Basis des Festbetrages berechnet wurde.

Für die ersten 2 Gaben von Epcoritamab an Tag 1 und Tag 8 des 1. Zyklus muss das Präparat mit 4 mg Wirkstoff gemäß Fachinformation [1] unter aseptischen Bedingungen von medizinischem Fachpersonal verdünnt werden. Der pU setzt hierfür keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie setzt der pU u. a. zusätzliche GKV-Leistungen für die Verabreichung einer Infusion von mindestens 60 Minuten Dauer (Gebührenordnungsposition [GOP] 02101 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes [EBM]) für Bendamustin sowie von mehr als 4 Stunden Dauer (GOP 01511) für Obinutuzumab an. Es ist darauf hinzuweisen, dass für den Fall einer Abrechnung der ambulanten Betreuung bei Gabe von Obinutuzumab mit der GOP 01511 gemäß EBM keine Abrechnung der Infusion von Bendamustin mit GOP 02101 gemäß EBM möglich ist, wenn die Behandlung mit beiden Wirkstoffen in derselben Sitzung erfolgt (Abrechnungsausschluss). Laut Fachinformation [16] kann Obinutuzumab ab Zyklus 2 auch als Kurzinfusion (ca. 90 Minuten Dauer) verabreicht werden, wenn in Zyklus 1 keine infusionsbedingten Reaktionen feststellbar waren. Dies kann zu niedrigeren als den vom pU ausgewiesenen Kosten führen. Darüber hinaus setzt der pU keine Kosten für die gemäß Fachinformation [16] erforderliche Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum und einem Antihistaminikum an. Insgesamt können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen daher abweichen.

Für die Kombinationstherapie von Lenalidomid + Rituximab sowie die Monotherapie mit Rituximab berücksichtigt der pU für die Prämedikation mit einem Antihistaminikum und

einem Analgetikum / Antipyretikum, die gemäß Fachinformation [18] vor jeder Gabe von Rituximab verabreicht werden sollte, jeweils nicht den Verwurf. Bei Berücksichtigung der Prämedikation inklusive Verwurf führt dies zu höheren als den vom pU ausgewiesenen Kosten.

Für die Monotherapie mit Mosunetuzumab setzt der pU ab Zyklus 2 Kosten für die Verabreichung einer Infusion bis 60 Minuten Dauer an (GOP 02101 gemäß EBM). Laut Fachinformation [19] sind die Infusionen ab Zyklus 2 über einen Zeitraum von 2 Stunden zu verabreichen, wenn die Infusionen aus Zyklus 1 gut vertragen wurden. Zudem berücksichtigt der pU für die gemäß Fachinformation [19] erforderliche Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum jeweils nicht den Verwurf. Die Berücksichtigung von Verwurf und von der längeren Infusionszeit führt zu höheren als den vom pU ausgewiesenen Kosten.

Für Tisagenlecleucel macht der pU Angaben zu der gemäß Fachinformation [17] zu verabreichenden intravenösen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit Cyclophosphamid und Fludarabin vor der Infusion der CAR-T-Zellen. Dies ist für den Fall einer ambulanten Durchführung der LDC nachvollziehbar. Für den Verbrauch von Cyclophosphamid und Fludarabin legt der pU die durchschnittliche KOF von 1,91 m² zugrunde (siehe dazu Abschnitt II 2.2). Der pU berücksichtigt für Cyclophosphamid keinen Verwurf. Unter Berücksichtigung von Verwurf und der damit verbundenen Veranschlagung einer kleineren Packungsgröße (3x Einzelpackung mit je 500 mg) entstehen höhere Kosten als vom pU ausgewiesen. Der pU weist Kosten für die Infusionstherapie je Wirkstoff gemäß EBM aus. Es ist darauf hinzuweisen, dass die GOP 02101 pro Behandlungstag nur 1-mal abgerechnet werden kann, wenn die Gabe von Cyclophosphamid und Fludarabin über denselben liegenden Zugang erfolgt.

Im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel fallen weitere Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (Diagnosebezogene-Fallgruppe[DRG]-Erlös) abgerechnet werden können. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC.

Es können zusätzlich zum DRG-Erlös sowie den krankenhausindividuellen NUB-Entgelten für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) krankenhausindividuelle NUB-Entgelte für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden. Solche Entgelte werden vom pU nicht angesetzt. Insgesamt können somit die Kosten abweichen.

Die vom pU berechneten Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe bei den per Infusion zu verabreichenden Wirkstoffen der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [23,24].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Alle Therapien beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für die Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU zusätzlich Kosten gemäß Hilfstaxe an.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Epcoritamab sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.

Für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie wird das vom pU betrachtete 1. Behandlungsjahr dieser Therapie bewertet. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [23,24].

Für Lenalidomid in Kombination mit Rituximab sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Für die Rituximab-Monotherapie sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten plausibel. Für die Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Analgetikum / Antipyretikum berücksichtigt der pU jeweils in beiden Therapieoptionen nicht den Verwurf. Bei dessen Berücksichtigung entstehen höhere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als vom pU ausgewiesen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [23,24].

Für Mosunetuzumab sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen höher aus als vom pU angegeben, u. a. da die Infusionen ab Zyklus 2 über einen Zeitraum von 2 Stunden zu verabreichen sind (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [23,24].

Für Tisagenlecleucel ist die Angabe zu den Arzneimittelkosten (Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer) plausibel. Es können jedoch davon abweichende krankenhausespezifische NUB-Entgelte vereinbart werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe, die aus der LDC resultieren, können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [23,24]. Es fallen außerdem weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Epcoritamab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	1. Jahr: 198 689,73 je Folgejahr: 102 254,88	1. Jahr: 33,40 je Folgejahr: 0	0	1. Jahr: 198 723,13 je Folgejahr: 102 254,88	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Der pU veranschlagt keine Kosten gemäß Hilfstaxe für die ersten 2 Gaben des Wirkstoffs.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuelle Therapie^b unter Auswahl von						
Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung	siehe oben	33 514,74	1392,34	2300	37 207,08	Die Angaben werden für das 1. Jahr der Therapie bewertet. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie gemäß Hilfstaxe können abweichen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Lenalidomid + Rituximab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	22 171,08	490,14	800	23 461,22	Es fallen ausschließlich im 1. Jahr Kosten an. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen bei Berücksichtigung von Verwurf höher als vom pU angegeben. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
Rituximab Monotherapie		21 709,80	490,14	800	22 999,94	Es fallen ausschließlich im 1. Jahr Kosten an. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen bei Berücksichtigung von Verwurf höher als vom pU angegeben. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
Mosunetuzumab		73 879,76– 139 671,65	507,02– 684,23	1000–1900	75 386,78– 142 255,88	Es fallen ausschließlich im 1. Jahr Kosten an. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen höher als vom pU angegeben. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.
Tisagenlecleucel		239 000	509,24	600	240 109,24	Es fallen ausschließlich im 1. Jahr Kosten an. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es kann jedoch davon abweichend ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie gemäß Hilfstaxe können abweichen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU b. unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes FL: follikuläres Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass der Versorgungsanteil von Epcoritamab aufgrund des durch innovative Therapien dynamischen Marktumfeldes nicht abgeschätzt werden kann. Er erwähnt Kontraindikationen für die Behandlung mit Epcoritamab in Form von Überempfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff und sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels. Der pU geht davon aus, dass die Behandlung mit Epcoritamab überwiegend im ambulanten Sektor erfolgt.

II 3 Literatur

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

1. AbbVie Deutschland. Fachinformation Tepkinly 4 mg/0,8 ml Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: August. 2024.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
3. AbbVie Deutschland. Claims data analysis – Non-Hodgkin's lymphoma patients in Germany. Affiliate Study Protocol. 2021.
4. Cytel. Claims data analysis – Non-Hodgkin's lymphoma patients in Germany. STAGE Ia and STAGE Ib. Results V5.0. 2023.
5. AbbVie Deutschland. Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Epcoritamab zur Behandlung des FL. 2024.
6. BeiGene Germany. Zanubrutinib (Brukinsa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1039/#dossier>.
7. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2024 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1729598847454&code=12411#abreadcrumb>.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
9. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2023 [Zugriff: 28.10.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0004&bypass=true&levelindex=1&levelid=1730280652229#abreadcrumb>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zanubrutinib (follikuläres Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-130>.

11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab) [online]. 2024 [Zugriff: 30.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6637/2024-06-06_AM-RL_XII-XIIa_Zanubrutinib_D-1002_BAnz.pdf.
13. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage [online]. 2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
14. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
15. Baxter Oncology. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2024.
16. Roche Pharma. Fachinformation Gazyvaro, Stand: September. 2022.
17. Novartis Pharma. Fachinformation Kymriah $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion. Stand: Februar. 2024.
18. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Truxima 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2023.
19. Roche Pharma. Fachinformation Lunsumio 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung / 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2024.
20. Viartis Healthcare. Fachinformation Lenalidomid Mylan Hartkapseln, Stand: Juni. 2023.
21. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

22. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/13626/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2024.pdf.

23. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arszneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.