

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Epcoritamab (Tepkinly®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Erwachsene Patienten mit einem rezidivierenden oder
refraktären follikulären Lymphom*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	89
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	91
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	92
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	93
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	95
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	114
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	114
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	116
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	117
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	117
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	118
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	120

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	121
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	122

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostik des FL	19
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation	20
Tabelle 3-3: FLIPI zur Bestimmung des Rezidivrisikos	21
Tabelle 3-4: Inzidenz des FL (C82) in Deutschland	28
Tabelle 3-5: Inzidenz des FL (C82) in Deutschland nach Altersgruppen und Geschlecht	28
Tabelle 3-6: Anteil der FL-Patienten an der Gesamtzahl der NHL-Patienten	29
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des FL (C82) in Deutschland getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht (eigene Berechnung)	29
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-9: Therapieübergangswahrscheinlichkeiten in FL-Studien	31
Tabelle 3-10: Herleitung der r/r FL-Patienten mit einer zweiten systemischen Therapie	33
Tabelle 3-11: Prognose der Fallzahlen für erwachsene Patienten mit r/r FL	34
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	35
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	75
Tabelle 3-18: Herleitung der Kosten für die regelhafte Prämedikation für Epcoritamab sowie der ZVT im Rahmen zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	78
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	82
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	90
Tabelle 3-23: Dreistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab für Patienten mit follikulärem Lymphom	95
Tabelle 3-24: Epcoritamab-Prämedikation	96
Tabelle 3-25: Leitlinie für die CRS-Einstufung und -Behandlung	98
Tabelle 3-26: Leitlinie für die ICANS-Einstufung und -Behandlung	99
Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisanpassungen bei anderen Nebenwirkungen	102

Tabelle 3-28: Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem FL, die mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden...	110
Tabelle 3-29: Risk Management Plan	115
Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	118
Tabelle 3-31: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	122

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
<i>BCL</i> /BCL	B-Zell-Lymphom (Gen/Protein) (B-Cell Lymphoma)
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BSC	Best Supportive Care
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
cFL	Klassisches FL (Classic FL)
CHOP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CPAP	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (Continuous Positive Airway Pressure)
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CT	Computertomografie
CTLS	Klinisches Tumorlysesyndrom (Clinical Tumor Lysis Syndrome)
CVP	Cyclophosphamid + Vincristin + Predniso(lo)n
CYP450	Cytochrom P450
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
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier

Abkürzung	Bedeutung
	enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDG	Fluordesoxyglucose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FL	Follikuläres Lymphom
FLBL	Follikuläres großes B-Zell-Lymphom (Follicular Large B-Cell Lymphoma)
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBcAb	Hepatitis-B Core Antikörper (Hepatitis B Core Antibody)
HBsAg	Hepatitis-B Oberflächenantigen (Hepatitis B Surface Antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
ICANS	Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification
ICE	Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)
Ig	Immunglobulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KOF	Körperoberfläche
LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
n	Patienten mit Ereignis
N	Patienten in der Studie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PCR	Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
POD	Progression of Disease
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
R ²	Lenalidomid + Rituximab
RMP	Risk Management Plan
r/r	Rezidivierend oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TLS	Tumorlysesyndrom
uFL	FL mit ungewöhnlichen Merkmalen
ULN	Oberen Normgrenze (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von

Abkürzung	Bedeutung
	Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum 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 GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 0, 0, 3.4.4, 0, 3.4.6 und 0.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

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.

Hinweis: In diesem Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Alle Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Epcoritamab (Tepkinly®) wird in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (R²) angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) follikulären Lymphom (FL) (1). Für das vorliegende Anwendungsgebiet ergibt

sich für Epcoritamab in Kombination mit R² die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Lenalidomid + Rituximab (R²)¹,
- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Tafasitamab in Kombination mit R²,
- Epcoritamab-Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien),
- Mosunetuzumab (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien),
- Tisagenlecleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien),
- Lisocabtagen maraleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien),
- Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach drei oder mehr systemischen Therapien),
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien) und
- Odronextamab (nur für Patientinnen und Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien).

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 die Therapie Epcoritamab in Kombination mit R² erfolgte am 20. August 2020 (Beratungsanforderung: 2020-B-128) und am 11. Februar 2026 (Beratungsanforderung: 2025-B-317) ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). In der aktuellen Beratung legt der G-BA eine individualisierte Therapie als ZVT fest und unterscheidet in Abhängigkeit von der Anzahl vorheriger Therapien zwei Patientengruppen (2).

¹ Ausgewählte ZVT, für die vergleichende Evidenz aus der Zulassungsstudie EPCORE FL-1 vorliegt.

Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Rituximab/Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,
- Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (CHOP) + Rituximab/Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,
- Cyclophosphamid + Vincristin + Predniso(lo)n (CVP) + Rituximab/Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und
- Lenalidomid + Rituximab (R²).

Erwachsene mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab (R²),
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel,
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab,
- Lisocabtagen maraleucel und
- Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach drei oder mehr systemischen Therapien).

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Rahmen der Beratung unterteilte der G-BA die Population in Erwachsene mit einem r/r FL nach einer bzw. mindestens zwei Linien systemischer Therapie. Die Unterteilung nach diesem

alleinigen Merkmal entspricht jedoch nicht der komplexen Therapieentscheidung, die im Rahmen des r/r FL notwendig ist. Wie der G-BA ausführt, soll die Therapieentscheidung immer individualisiert erfolgen. Hierzu müssen die Vortherapie, der Krankheitsverlauf und der Allgemeinzustand berücksichtigt werden (2).

In der Erstlinie zeigen die Patienten in der Regel ein sehr gutes und langes Ansprechen auf eine Therapie, die meist aus Rituximab oder Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin oder einem Chemotherapie-Regime besteht. Auch eine Monotherapie mit Rituximab ist für Patienten mit geringer Tumorlast oder schlechtem Allgemeinzustand möglich (3). Abhängig vom Zeitpunkt des ersten Rezidivs verschlechtert sich die Prognose der Patienten ab der Zweitlinientherapie deutlich. Die Dauer des Ansprechens verkürzt sich mit jeder weiteren Therapielinie und die Lebensqualität der Patienten nimmt mit den Belastungen der aufeinanderfolgenden Therapieoptionen und den damit verbundenen Nebenwirkungen weiter ab. Die Therapieauswahl erfolgt im Rezidiv primär auf Basis der vom G-BA benannten Kriterien Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand. Relevante Optionen sind hier die Kombination aus Bendamustin und Obinutuzumab, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, R² und Tafasitamab in Kombination mit R². Ab dem zweiten Rezidiv stehen gemäß dem Zulassungsstatus zusätzliche Therapeutika zur Verfügung, wie Chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapien, Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab oder bispezifische Antikörper in der Monotherapie. Die Kombinationstherapie R² ist im Rahmen der individualisierten Therapie eine relevante Therapieoption, die ab dem ersten Rezidiv zugelassen ist und von den Leitlinien über alle Therapielinien des r/r FL hinweg empfohlen wird, weshalb der Zusatznutzen im vorliegenden Dossier gegenüber R² dargestellt wird.

In den vom G-BA im Rahmen der individualisierten Therapie benannten Behandlungsoptionen sind die Therapien Tafasitamab in Kombination mit R², Epcoritamab und Odronektamab nicht berücksichtigt. AbbVie Deutschland GmbH sieht diese Optionen jedoch ebenfalls im Sinne von einer individualisierten Therapie als relevante Behandlungsoptionen, die auch in den aktuellen nationalen, europäischen und weiteren internationalen Leitlinien empfohlen werden (3-5). Die Bedeutung der Chemoimmuntherapien ist dagegen in den letzten Jahren mit dem Aufkommen zusätzlicher Therapieoptionen deutlich zurückgegangen (3). Zudem besteht im r/r FL weder für Rituximab noch für Obinutuzumab eine Zulassung in Kombination mit Chemotherapie-Regimen, mit Ausnahme der Kombination Bendamustin + Obinutuzumab (6, 7). Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 6 soll die ZVT jedoch grundsätzlich eine zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet sein. Eine zulassungsübergreifende ZVT-Option kann bestimmt werden, wenn keine zugelassenen Optionen im Anwendungsgebiet zur Verfügung stehen bzw. die zulassungsübergreifende Option gemäß den medizinischen Erkenntnissen den zugelassenen Optionen regelhaft oder für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche vorzuziehen ist (8). Diese Ausnahmen sind für die Chemoimmuntherapien im Anwendungsgebiet r/r FL jedoch nicht zutreffend, da die Leitlinien diese Therapien nicht als regelhaft bevorzugt empfehlen (3-5). Demzufolge werden die Optionen Bendamustin + Rituximab, CHOP + Rituximab/Obinutuzumab bzw. CVP + Rituximab/Obinutuzumab jeweils gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-

Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie nicht im Rahmen der individualisierten Therapie berücksichtigt.

Zusammengefasst erachtet AbbVie als ZVT eine individualisierte Therapie unter Auswahl der in Abschnitt 3.1.1 dargestellten Therapieoptionen, da diese den derzeitigen Versorgungsstandard abbilden. R² stellt im Rahmen dieser ZVT eine relevante Therapieoption dar, weswegen der Zusatznutzen gegenüber R² dargestellt wird.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur zugelassenen Indikation und zur ZVT wurden der Fachinformation und der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs entnommen. Angaben zu Therapieempfehlungen sind für den deutschen Versorgungskontext relevanten Leitlinien entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tepkinly® (Epcoritamab). Stand: Juli 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-317. 2026.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom. Stand Juli. 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 19.05.2026]
4. Eyre TA, Martins Branco D, Jerkeman M. ESMO Lymphomas Living Guideline v1.0 - Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma v1.1 February 2026. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-lymphomas/follicular-lymphoma-fl/follicular-lymphoma-disease-management/relapsed-refractory-follicular-lymphoma>. [Zugriff am: 15.05.2026]
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell Lymphomas - Version 1.2026. 2026.
6. Reddy Holding GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Itruxredi. Stand der Information: Juli 2025.
7. Roche Pharma AG. Fachinformation Gazyvaro®. Stand der Information: Dezember 2025.
8. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>. [Zugriff am: 14.04.2026]

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.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreibung der Erkrankung

Das follikuläre 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 diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) 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 (schmerzfreie und langsam wachsende) Lymphom dar und weist eine ausgeprägte genetische sowie klinische Heterogenität auf (1, 2). Das klinische Spektrum reicht von indolenten, langsam progredienten Verläufen bis hin zu rasch progredienten Krankheitsverläufen, insbesondere im Falle einer histologischen Transformation in ein aggressives NHL, wobei es sich hierbei in der Mehrzahl der Fälle um ein DLBCL handelt. Die Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bis zu Jahrzehnten und erfordern häufig mehrere Behandlungszyklen (2-4).

Ätiologie und Pathogenese

Das FL ist eine Krebserkrankung des lymphatischen Systems und entsteht aus B-Zellen, welche sich in den Keimzentren der Lymphknoten befinden. Bei etwa 85 – 90 % der Patienten ist das FL mit einer balancierten Translokation zwischen dem Immunoglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma, *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, 2, 5-7). Die *t*(14;18)(q32;q21)-Translokation wurde in niedriger Frequenz auch im Knochenmark und

lymphatischem Gewebe gesunder Menschen nachgewiesen und ist daher charakteristisch, aber nicht spezifisch für das FL (1, 2, 7).

Die genaue Ursache für das FL ist nicht bekannt. Als potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung des FL wurden eine familiäre Historie, die (berufliche) Belastung mit Benzol oder Pestiziden sowie Rauchen inklusive Passivrauchen berichtet (1, 2, 8).

Symptomatik

Der Krankheitsverlauf des FL ist durch ein langsam progredientes Wachstum gekennzeichnet, wobei sich bei vielen Patienten zunächst keine Symptome manifestieren (1, 2, 7). Es zeigen sich meist schmerzlose Lymphknotenschwellungen, zusätzlich treten bei einem Teil der Patienten auch Allgemeinsymptome, sogenannte B-Symptome auf, zu denen Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß zählen (1, 2, 8). Die Hämatopoese kann ebenfalls beeinträchtigt sein und durch eine Anämie Abgeschlagenheit und Müdigkeit hervorrufen. Seltener kommen hämatopoetische Insuffizienzen wie z. B. Thrombozytopenie vor. Zusammenfassend stellt das FL eine lebensbedrohliche und chronisch beeinträchtigende Erkrankung dar, die die Patienten aufgrund ihrer Unheilbarkeit, der hohen Symptombelastung und des Risikos einer Umwandlung in ein aggressives Lymphom erheblich belastet (9).

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 exzidiert 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 [Ki67], BCL-2) (1).

Unterteilung des FL anhand der WHO-Klassifikation

Das FL im Sinne des Anwendungsgebiets im vorliegenden Dossier bezieht sich nach der aktuellen WHO-Klassifikation (5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours, WHO-HAEM5) auf das FL des klassischen Typs (Classic FL, cFL), (ehemals Grade 1 – 3A). Daneben wird nach der aktuellen WHO-Klassifikation noch in einen großzelligen hochmalignen Typ (Follicular Large B-Cell Lymphoma, FLBL), (ehemals Grad 3B) und das FL mit ungewöhnlichen Charakteristika (uFL) unterteilt (10). Das cFL, das etwa 85 % der Fälle ausmacht und durch ein follikuläres Wachstumsmuster sowie die Translokation t(14;18)(q32;q21) charakterisiert ist, erfordert nach der zuletzt 2022 aktualisierten WHO-Klassifikation kein obligatorisches Grading mehr (10). Dementsprechend wird empfohlen, die therapeutische Strategie beim cFL sowohl im lokalisierten als auch im fortgeschrittenen Stadium nicht mehr an der histologischen Graduierung auszurichten, da bei Patienten mit FL der Grade 1 bis 3A keine signifikanten klinisch-therapeutischen Unterschiede bestehen (1, 10). Etwa 5 % der Patienten mit FL werden der Entität des FLBL zugeordnet,

wobei die Therapie in diesen Fällen gemäß den Behandlungsempfehlungen für das DLBCL erfolgt und weiterhin eine klare Abgrenzung zwischen dem cFL und dem FLBL besteht (1, 4, 10). Die aktuelle WHO-Klassifikation listet in der Familie des FL zudem weitere Sonderformen auf: FL in-situ, duodenales FL und pädiatrisches FL. Für diese Sonderformen bestehen prognostische Unterschiede (2, 10).

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	Anmerkung
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	▪ Gesamteiweiß ▪ Harnsäure ▪ LDH ▪ β2-Mikroglobulin ▪ Eiweißelektrophorese, bei Verdacht auf Paraproteinämie Immunfixation, freie Leichtketten im Serum ▪ Oberflächenmarker durch multiparametrische Immunphänotypisierung ▪ HBV, HCV, HIV ▪ 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 in den meisten Fällen anhand der Ann-Arbor-Klassifikation in die Stadien I – IV (siehe Tabelle 3-2). Patienten mit FL können jedoch auch anhand der Lugano-Klassifikation für Hodgkin-Lymphome und NHL in Krankheitsstadien eingeteilt werden, 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) in Kombination mit einer Computertomografie (CT) angewendet werden (1). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt zur Stadieneinteilung der FL-Patienten die Ann-Arbor Klassifikation, bei Vorliegen einer PET-CT kann auch die Lugano-Klassifikation angewendet werden (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), basierend auf Daten von FL-Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, ermöglicht die Differenzierung von drei Patientengruppen mit unterschiedlicher Prognose und soll nach Diagnosestellung als prognostischer Parameter für den möglichen Krankheitsverlauf herangezogen werden. Er dient jedoch nicht der Therapiesteuerung (1, 2, 11, 12).

Die für den FLIPI bestimmenden Faktoren sind:

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

Die Anzahl an oben genannten Risikofaktoren wird zur Ermittlung des Rezidivrisikos herangezogen (siehe Tabelle 3-3) (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)	

Zusätzlich wurde eine Vielzahl von morphologischen, immunphänotypischen und molekularen Markern hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht. 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* als prognostisch günstig gelten (1, 8).

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, 13). Bei diesem Patientenkollektiv konnte im weiteren Krankheits- und Therapieverlauf eine deutlich schlechtere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) und des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) gezeigt werden. Es ist empfohlen, diese eingeschränkte Prognose auch bei der Therapiewahl in den späteren Linien zu berücksichtigen (2). Auch für Patienten, die doppelt refraktär gegen Anti-CD20-Antikörper und Alkylantien sind, wurde im Vergleich zu nicht doppelt refraktären Patienten ein kürzeres OS beobachtet (14).

Charakterisierung der Zielpopulation

Epcoritamab wird in Kombination mit R² angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r FL. Die Patienten im Anwendungsgebiet haben zuvor eine systemische Therapie erhalten, waren auf diese jedoch refraktär oder erlitten ein Rezidiv. In den meisten Fällen zeigt das als weitgehend nicht heilbar geltende FL einen langfristigen Verlauf und ist ab der zweiten Therapielinie mit einer zunehmend kürzeren Dauer des Ansprechens assoziiert. Diese halbiert sich sowohl in der Zweitlinientherapie im Vergleich zur Erstlinientherapie, als auch in der Drittlinitientherapie im Vergleich zur Zweitlinientherapie. Somit ist für diese fast sicher rezidivierende Erkrankung ein gutes Therapieansprechen vor allem in den früheren Behandlungslinien essenziell für einen insgesamt guten Therapieverlauf (15).

Die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments umfasst Patienten mit einem r/r cFL. Für diese Patienten besteht zudem das Risiko einer Transformation in eine aggressivere Histologie des B-Zell-NHL wie z. B. das DLBCL, was die Prognose dieser Patienten drastisch verschlechtert.

Besonders Patienten, die schlecht auf die erste Therapielinie ansprechen, zeigen ein hohes Transformationsrisiko (16). Insgesamt lag das Transformationsrisiko nach 10 Jahren bei 8,4 % in einer aktuellen, großen finnischen Kohortenstudie bzw. 14,8 % nach knapp 7 Jahren Follow-up in einer US-amerikanischen Kohortenstudie (17, 18).

Das FL erfordert aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes, prognostischer Faktoren wie POD24 und des unterschiedlichen Behandlungsverlaufs eine jeweils patientenindividuelle Therapie, damit eine langfristige Remission erreicht werden kann. Somit besteht vor allem für Patienten mit einem r/r FL ein großer Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen, welche eine Aussicht auf eine signifikante Verbesserung des Überlebens, einen wesentlichen PFS-Vorteil und tiefes und dauerhaftes Ansprechen bei gleichzeitig weniger Folgetherapien und dementsprechend mehr therapiefreie Zeit bieten.

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.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das FL ist das am häufigsten diagnostizierte indolente Lymphom und wird gemäß der WHO-Klassifikation in cFL, FLBL und uFL unterteilt.

Die Behandlung des cFL, auf die sich dieser Abschnitt im Folgenden konzentriert, unterscheidet sich dabei von derjenigen des FLBL. Allgemein richtet sich die Therapie des neu diagnostizierten cFL nach dem Krankheitsstadium sowie dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten des Patienten. Das FL wird in über 80 % der Fälle erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert (2).

Erstlinientherapie

Patienten, die bereits in einem frühen Stadium (I und II) diagnostiziert werden, haben eine gute Prognose. Als Therapie mit potenziell kurativer Intention wird eine lokale Bestrahlung durchgeführt. Eine zusätzliche Rituximab-Behandlung senkt zusätzlich die Rezidivrate (2, 19). Bei Kontraindikationen gegen eine Strahlen- oder systemische Induktionstherapie ist auch beobachtendes Abwarten („watch & wait“) möglich (2).

Für die Initiierung einer systemischen Therapie in fortgeschrittenen Stadien (III und IV) 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 sechs Monaten oder Fieber > 38 Grad Celsius über zwei Wochen ohne Anhaltspunkt 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

Für asymptomatische Patienten ohne Indikation für eine Systemtherapie wird „watch & wait“ empfohlen, da in diesem Fall keine Überlebensvorteile durch eine frühe Behandlung mit Rituximab oder einer Chemotherapie erzielt werden (20, 21). Bei Vorliegen von Symptomen entsprechend den modifizierten GELF-Kriterien entscheidet der Allgemeinzustand des Patienten über das weitere therapeutische Vorgehen.

Ist der Allgemeinzustand des Patienten schlecht, sollte eine Chemotherapie vermieden werden. Stattdessen wird eine Rituximab-Monotherapie oder die bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care, BSC) empfohlen (2). Hingegen wird bei einem guten Allgemeinzustand des Patienten eine Chemoimmuntherapie empfohlen: Rituximab oder Obinutuzumab in Kombination mit dem Chemotherapie-Regime CHOP bzw. CVP. Aufgrund der guten Verträglichkeit finden CVP und Bendamustin oft bei älteren Patienten Anwendung. Jedoch sollte das Risiko für zum Teil schwere opportunistische Infektionen bedingt durch eine langanhaltende T-Zellsuppression beachtet werden. Stammzell- und T-Zelltoxizität sind beim CHOP-Regime geringer als bei Bendamustin, jedoch besteht ein Risiko für eine Kardio- und Neurotoxizität und Infektionen sowie Alopezie. 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 (22). 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 OS (23-

25). Die erwarteten Vorteile einer Erhaltungstherapie im PFS müssen stets im Einzelfall gegenüber den Nachteilen einer verlängerten Immunsuppression durch die Erhaltungstherapie abgewogen werden (2).

Rezidivtherapie

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.

Insgesamt zeigt sich ein großer therapeutischer Bedarf an innovativen und wirksamen Therapieoptionen für Patienten mit r/r FL. Die Behandlung erfordert einen patientenindividuellen Ansatz unter Beachtung der Vortherapien, der Komorbiditäten und des jeweiligen Allgemeinzustands sowie prognostischer Faktoren (2, 4).

Ein prognostischer Faktor ist z. B. das Auftreten eines Rezidivs weniger als zwei Jahre nach Einleitung der Erstlinientherapie als Frührezidiv. Diese Patienten werden als POD24 definiert und weisen eine besonders schlechte Prognose auf. Bei ca. 20 % der Patienten tritt ein solches Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten nach Beginn einer Erstlinientherapie auf (1). In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) und European Society for Medical Oncology (ESMO) findet zwar eine Unterteilung der Patienten bezüglich POD24 statt, die empfohlenen Therapien überschneiden sich jedoch weitgehend.

Zur Anwendung kommen für alle Patienten gemäß den aktuellen Empfehlungen die Kombinationen Tafasitamab + R² und R² infrage (2, 26). R² war in den vergangenen Jahren einer der Therapiestandards der Rezidivtherapie, da in der AUGMENT-Studie ein signifikanter PFS-Vorteil gegen eine Monotherapie mit Rituximab gezeigt werden konnte (27). Seit Dezember 2025 ist im r/r FL die Kombination aus Tafasitamab mit R² zugelassen. Die Kombination zielt auf die Oberflächenantigene CD19 und CD20 auf B-Zellen ab und konnte in der InMind-Studie eine verbesserte Wirksamkeit bei vergleichbarem Sicherheitsprofil im Vergleich mit R² zeigen (28). Durch die Hinzunahme des per Infusion zu verabreichenden Tafasitamab zum etablierten R²-Regime erhöhen sich jedoch auch die für Patienten belastenden Infusionstage und -zeiten (29). Außerdem werden bei einer Therapie mit Tafasitamab T-Zellen nicht gezielt eingebunden. Bei anderen Therapien, wie beispielsweise bei bispezifischen Antikörpern oder CAR-T-Zelltherapien, kann durch die Einbindung von T-Zellen eine stärkere und schnellere Wirksamkeit erreicht werden (29).

Als weitere Option steht den Patienten in der Zweitlinie noch die Kombination von Obinutuzumab und Bendamustin zu Verfügung, die nur bei Rituximab-Refraktärität (Rezidiv während der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Rituximab-Gabe) zugelassen ist. Allerdings induziert Bendamustin eine anhaltende Suppression der T-Zellfunktion, die die Wirkung von nachfolgenden Immuntherapien, z. B. mit bispezifischen anti-CD3/CD20-Antikörpern sowie CAR-T-Zelltherapien, beeinträchtigen kann. Eine Rezidivtherapie mit Bendamustin soll daher bei Frührezidiven, wenn möglich, vermieden

werden (1, 2, 26). Eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab als Rezidivtherapie ist vor allem bei einem Spätrezidiv, z. B. ≥ 5 Jahre nach Therapieende, in Erwägung zu ziehen, wobei eine alternative Chemotherapie im Vergleich zur Erstlinientherapie zu präferieren ist. Durch die Zulassung der hochwirksamen Chemotherapie-freien Behandlungen ist jedoch die Bedeutung der Chemoimmuntherapie beim r/r FL deutlich zurückgegangen, zumal weder Rituximab noch Obinutuzumab in Kombination mit einem Chemotherapie-Regime für das r/r FL zugelassen sind (2, 30, 31).

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer Rezidive ist aufgrund des langfristigen Verlaufs weiterhin hoch (1, 4, 32). Auch im zweiten und in nachfolgenden Rezidiven erfolgt die Auswahl der Therapie patientenindividuell, unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und des jeweiligen Allgemeinzustands, sowie der bereits erfolgten Vortherapien und des Krankheitsverlaufs (2).

Zusätzlich zu Tafasitamab in Kombination mit R^2 und R^2 stehen den Patienten ab dem zweiten Rezidiv noch weitere Therapieoptionen zur Verfügung.

Eine Option stellen die CD3xCD20 bispezifischen Antikörper Epcoritamab, Mosunetuzumab und Odronektamab dar. Die bispezifischen Antikörper zeichnen sich durch ihre hohe Effektivität bei guter Verträglichkeit aus, stehen den Patienten direkt („off-the-shelf“) zur Verfügung und weisen substanzklassenspezifische Nebenwirkungsprofile auf. In Bezug auf Therapiedauer oder Applikationsform gibt es bei den bispezifischen Antikörpern Unterschiede (2, 26, 33). Durch die Zulassung von Epcoritamab in Kombination mit R^2 steht nun auch der erste bispezifische Antikörper als hoch effektive Kombinationstherapie für alle Patienten mit r/r FL zur Verfügung.

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 (34). Diese Kombination weist niedrigere Ansprechraten als bispezifische Antikörper auf, gilt jedoch insgesamt als gut verträglich, wobei grundsätzlich das Risiko von Kardiotoxizitäten und erhöhter Blutungsneigung bei einer Behandlung mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab nicht außer Acht gelassen werden sollte (35, 36). Der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor Idelalisib ist zwar zugelassen für die Behandlung von Patienten mit FL, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, spielt jedoch aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate in der Behandlung des r/r FL aktuell keine entscheidende Rolle (2, 37).

Des Weiteren sind für den Einsatz ab der dritten bzw. vierten Therapielinie die CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel zugelassen und von den Leitlinien empfohlen. CAR-T-Zelltherapien werden im Falle des FL nicht als kurative Therapieoptionen eingestuft (2, 26, 38-40). Für CAR-T-Zelltherapien wurde ein Risiko für sekundäre T-Zell-Malignitäten identifiziert (41), und sie stellen 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.

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

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. Allgemeinzustand, Vorthérapien, Komorbiditäten sowie prognostische Faktoren und individuelle Präferenzen des Patienten spielen dabei eine wichtige Rolle (2, 4). Daher besteht ab dem ersten Rezidiv ein großer Bedarf an weiteren, innovativen Therapieoptionen, die besonders auch bei bereits vorthérapierten Patienten und Patienten mit erhöhtem Risiko eine signifikante Verbesserung des OS, einen wesentlichen PFS-Vorteil und tiefes und dauerhaftes Ansprechen bei gleichzeitig weniger Folgetherapien und dementsprechend mehr therapiefreie Zeit bieten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Epcoritamab ist ein subkutan verabreichter bispezifischer Antikörper, der in der Chemotherapie-freien Kombination mit dem bisherigen Therapiestandard R² eine neue, innovative und hoch wirksame Therapieoption für erwachsene Patienten mit einem r/r FL darstellt. Diese Kombinationstherapie etabliert einen neuen Therapiestandard in der Rezidivtherapie des FL. In der zulassungsrelevanten Studie EPCORE FL-1 wurden Patienten mit r/r FL ab der zweiten Therapielinie untersucht, darunter ein repräsentativer Anteil mit Hochrisikomerkmale (doppelt refraktär, POD24). Über alle vordefinierten Subgruppen hinweg konnte Epcoritamab in Kombination mit R² die Ansprechraten im Vergleich zu R² verbessern und das Risiko für einen weiteren Progress oder Tod signifikant verringern sowie die Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Therapie signifikant verlängern. Zwar traten bei der Add-On-Therapie von Epcoritamab in Kombination mit R² insgesamt mehr Nebenwirkungen, auch mehr schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen auf, aber diese führten in der Studie nicht zu höheren Abbruchraten im Vergleich zu R², spiegeln sich nicht in einer geringeren Lebensqualität wider, sind allesamt im Therapiealltag des FL bzw. bei der Behandlung mit den jeweiligen Wirkstoffen bekannt und können sehr gut kontrolliert werden. Es bleibt in der Gesamtschau eine innovative Therapie für Patienten mit r/r FL, die der bisherigen Standardtherapie R² überlegen ist (42).

Der hohe medizinische Bedarf im r/r FL und die überzeugende Wirksamkeit des Therapieregimes Epcoritamab in Kombination mit R² kam bereits vor der Zulassung in der Europäischen Union (EU) in der Empfehlung im Rahmen der ESMO Living Guidelines zum Ausdruck (26). Auch in weiteren internationalen Leitlinien, wie beispielsweise in der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie, wird Epcoritamab in Kombination mit R² empfohlen (43). Patienten mit einem r/r FL, steht nun eine neue hochwirksame und ambulant anwendbare Therapieoption zur Verfügung, die durch den gezielten Wirkmechanismus von Epcoritamab und die synergistischen Effekte der Kombinationspartner Lenalidomid und Rituximab eine signifikante Verlängerung des OS und des PFS ermöglicht.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Prävalenz und Inzidenz des FL

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Epcoritamab in Kombination mit R² ist die Behandlung erwachsener Patienten mit einem r/r FL. Das FL ist das häufigste indolente NHL in Westeuropa und den Vereinigten Staaten von Amerika, in Asien ist es sehr selten. Das FL macht in unseren Breiten 20 – 35 % aller neu diagnostizierten NHL aus. (2, 44). Das FL tritt überwiegend bei älteren Patienten im Alter von 60 – 65 Jahren auf, die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 87 % (2, 44). Für eine aktuelle Schätzung der Inzidenz und Prävalenz wurden Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten in Deutschland (ZfKD) des Robert Koch-Instituts herangezogen (45).

Inzidenz auf Basis der Daten des ZfKD in Deutschland

Die Datenbank des ZfKD veröffentlicht regelmäßig die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland. Für das FL kann in der Datenbank des ZfKD die Fallzahl der Inzidenz für Patienten mit dem Diagnosecode C82 (Follikuläres Lymphom) nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), German Modification (ICD-10-GM) abgerufen werden, welche im Folgenden herangezogen wird (45).

Tabelle 3-4: Inzidenz des FL (C82) in Deutschland

Jahr	Inzidenz des FL (C82) Fallzahlen in Deutschland
2016	3.468
2017	3.352
2018	3.343
2019	3.502
2020	3.407
2021	3.268
2022	3.126
2023	3.116
FL: Follikuläres Lymphom Quelle: (45)	

Bei den Neuerkrankungen kann insgesamt mit Ausnahme eines vorübergehenden kurzfristigen Anstiegs in den Jahren 2019 und 2020 eine abnehmende Tendenz beobachtet werden (siehe Tabelle 3-4). Betrachtet man die Anzahl der Neuerkrankungen aufgeschlüsselt nach Altersgruppen und Geschlecht kann eine ähnliche Erkrankungsrate für Frauen und Männer verzeichnet werden. Die Fallzahlen nehmen aber ab ca. 55 Jahren deutlich zu. Die höchsten Fallzahlen werden bei Frauen ab 75 Jahren erreicht, bei Männern ab 65 Jahren (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidenz des FL (C82) in Deutschland nach Altersgruppen und Geschlecht

	2020		2021		2022		2023	
Altersgruppe	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0 – 44	99	128	82	89	84	103	80	97
45 – 54	205	219	159	211	154	206	165	178
55 – 64	447	390	408	387	367	382	356	360
65 – 74	474	426	491	438	446	420	490	454
≥ 75	536	472	566	431	505	450	497	430
Insgesamt ^a	1.761	1.635	1.706	1.556	1.556	1.561	1.588	1.519
a: Abweichungen von den Gesamtfallzahlen in Tabelle 3-4 ergeben sich daraus, dass die Datenbankabfrage für einzelne Altersgruppen Patientenzahlen <5 lieferte, die bei der Summenbildung für Tabelle 3-5 mit dem Wert 0 eingingen. FL: Follikuläres Lymphom Quelle: (45)								

Die vorliegenden, aktuellen Zahlen des ZfKD stellen im betrachteten Anwendungsgebiet eine Überschätzung dar, da alle Patienten mit der Diagnose C82 eingeschlossen sind. Damit sind auch Fälle umfasst, die außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets liegen (z. B. C82.4 [Follikuläres Lymphom Grad 3b]) und/oder außerhalb der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) diagnostiziert werden.

Prävalenz auf Basis der Daten des ZfKD in Deutschland

Für das FL liegen in der öffentlich zugänglichen Datenbank des ZfKD keine getrennten Angaben zur Prävalenz des FL vor. Es können lediglich kumulierte Daten für Patienten mit dem Diagnosecode C82 – C88 (Non-Hodgkin-Lymphom) abgerufen werden. Der Publikation „Krebs in Deutschland“ kann eine Fallzahl, getrennt nach Geschlecht, für die 5-Jahres-Prävalenz des FL entnommen werden. Mit diesen Angaben kann ein prozentualer Anteil der FL-Patienten an der Gesamtzahl der NHL-Patienten in Deutschland für das Berichtsjahr 2023 berechnet werden (Tabelle 3-6) (45).

Tabelle 3-6: Anteil der FL-Patienten an der Gesamtzahl der NHL-Patienten

	weiblich	männlich
Prävalenz C82 – C88 (2023)	29.365	35.328
Prävalenz C82 (2023)	6.800	6.700
Anteil C82 (%)	23,16 %	18,97 %
FL: Follikuläres Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom Quelle: (45) (Krebs in Deutschland Abschnitt 3.28.2 S. 121)		

Mittels des in Tabelle 3-6 berichteten Anteils der FL-Patienten an der Gesamtzahl der NHL-Patienten kann die 5-Jahres-Prävalenz des FL in Deutschland getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht der Jahre 2020 – 2023 berechnet werden (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des FL (C82) in Deutschland getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht (eigene Berechnung)

	2020		2021		2022		2023	
Altersgruppe	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
0 – 44	486	643	481	620	487	596	479	582
45 – 54	675	745	640	712	606	683	563	641
55 – 64	1.364	1.450	1.367	1.447	1.339	1.415	1.320	1.382
65 – 74	1.776	1.753	1.770	1.763	1.729	1.719	1.737	1.710
≥ 75	2.923	2.516	2.908	2507	2.811	2.462	2.701	2.386
Insgesamt	7.224	7.106	7.167	7.049	6.972	6.874	6.800	6.700
Total	14.330		14.216		13.847		13.500	
FL: Follikuläres Lymphom								
Quelle: (45)								

Angaben zu Altersgruppen und geschlechtsspezifischen Unterschieden

Es ergibt sich eine leicht erhöhte Patientenzahl für das weibliche Geschlecht, allerdings ist dieser Unterschied im letzten Berichtsjahr 2023 nur noch minimal ausgeprägt und mit stetig abnehmender Tendenz versehen. Sowohl Inzidenz als auch Prävalenz steigen in der Altersgruppe ab 55 Jahren deutlich an und erreichen ihr Maximum in der Altersgruppe ab 75 Jahren. Diese Beobachtung bestätigt die grundsätzliche Einordnung des FL als Erkrankung des Alters (45).

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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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 in Kombination mit R ²	Insgesamt (r/r FL)	1.652 [968 – 2.335]	1.464 [858 – 2.071]
	Nach einer systemischen Therapie	962 [548 – 1.376]	857 [488 – 1.227]
	Nach mindestens 2 systemischen Therapien	650 [420 – 959]	572 [370 – 844]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R ² : Lenalidomid + Rituximab			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch

die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Patienten im Anwendungsgebiet

Zur Bestimmung der Patienten im Anwendungsgebiet wird der Anteil erwachsener Patienten mit einem r/r FL berechnet. Dazu werden Daten aus den Verfahren zu Tafasitamab (46) und Zanubrutinib (47) herangezogen, die auch der G-BA in seinem letzten Beschluss im Anwendungsgebiet (Tafasitamab, Vorgangsnummer: 2026-01-15-D-1274) bestätigt hat (48). Diese Daten dienen als Grundlage für eigene Berechnungen und berücksichtigen die Anmerkungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für Tafasitamab (49). Analog zum Vorgehen bei Tafasitamab werden auf Grundlage der Inzidenz des FL mit Hilfe von Übergangswahrscheinlichkeiten aus der Literatur Patienten in der ersten und zweiten Behandlungslinie bestimmt. Für die Bestimmung der dritten Therapielinie werden die bereits beschlossenen und mehrfach bestätigten Zahlen aus dem Verfahren zu Zanubrutinib herangezogen.

Anteil der Patienten mit r/r FL nach einer systemischen Therapie

Aus der Literatur lassen sich Therapieübergangswahrscheinlichkeiten in die verschiedenen Therapielinien entnehmen (siehe Tabelle 3-9). Es wurden Studien herangezogen, die in europäischen Ländern durchgeführt wurden und somit als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext anzusehen sind.

Tabelle 3-9: Therapieübergangswahrscheinlichkeiten in FL-Studien

Studie	Referenz	Erste systemische Therapie n/N (%)	Zweite systemische Therapie n/N (%)
Wästerlid et al. (Schwedisches Lymphom Register)	Figure 3 S. 521 (50)	1226/1772 (69,19)	496/1226 (40,46)
Mozas et al. (Zentrum in Barcelona)	Supp.Tab1 & Supp.Tab2 (51)	160/231 (69,26)	46/160 (28,75) (Untergrenze)
Sortais et al. (Zentrum in Nantes)	S.1596 & S.1.598 (52)	279/317 (88,01) (Obergrenze)	140/279 (50,18) (Obergrenze)

Studie	Referenz	Erste systemische Therapie n/N (%)	Zweite systemische Therapie n/N (%)
Rivas-Delgado et al. (zwei Zentren in Barcelona)	S.2 & S.4 (53)	348/569 (61,16) (Untergrenze)	111/348 (31,90)
Zur Bestimmung der Ober- bzw. Untergrenze der FL-Patienten mit einer systemischen Therapie und r/r FL-Patienten mit einer zweiten systemischen Therapie wurden die entsprechend als Obergrenze (größter Wert) oder Untergrenze (kleinster Wert) beschrifteten Anteile angewendet. FL: Follikuläres Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär; N: Patienten in der Studie; n: Patienten mit Ereignis Quelle: (45)			

In der Studie von Wästerlid et al. wurden 1.772 Patienten im Zeitraum 2007 – 2014 im Rahmen des schwedischen Lymphomregisters untersucht, das mediane Follow-up betrug 6,8 Jahre. 1.226 Patienten erhielten eine erste systemische Therapie (69,19 %), davon erhielten 496 Patienten eine zweite systemische Therapie (40,46 %) (50).

In der Studie von Mozas et al. wurden 231 Patienten im Zeitraum 2010 – 2017 an einem Zentrum in Barcelona untersucht, das mediane Follow-up betrug 3,2 Jahre. 160 Patienten erhielten eine erste systemische Therapie (69,26 %), davon erhielten 46 Patienten eine zweite systemische Therapie (28,75 %) (51).

In der Studie von Sortais et al. wurden 317 Patienten im Zeitraum 2007 – 2016 an einem Zentrum in Nantes untersucht, das mediane Follow-up betrug ca. 5 Jahre. 279 Patienten erhielten eine erste systemische Therapie (88,01 %), davon erhielten 140 Patienten eine zweite systemische Therapie (50,18 %) (52).

In der Studie von Rivas-Delgado et al. wurden 569 Patienten im Zeitraum 2001 – 2014 an zwei spanischen Zentren untersucht, das mediane Follow-up betrug ca. 6,5 Jahre. 348 Patienten erhielten eine erste systemische Therapie (61,16 %), davon erhielten 111 Patienten eine zweite systemische Therapie (31,90 %) (53).

Zusammenfassend zeigen diese Publikationen ähnliche Therapieübergangswahrscheinlichkeiten in verschiedenen europäischen Ländern, die auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studien von Mozas et al., Sortais et al. und Rivas-Delgado et al. wurden bereits in vorhergehenden Verfahren zur Herleitung der Patientenzahlen herangezogen (46, 47). Eine große schwedische Registerstudie von Wästerlid et al. bekräftigt diese Übergangswahrscheinlichkeiten. Zur Herleitung einer Spanne von r/r FL-Patienten in Deutschland werden die in Tabelle 3-9 entsprechend hervorgehobenen Übergangswahrscheinlichkeiten (jeweils die kleinsten und größten Anteile für die Unter- bzw. Obergrenze) aus den Studien von Mozas, Sortais, und Rivas-Delgado angewendet. Für den prozentualen Anteil der Patienten, die eine erste systemische Therapie erhalten, wurde basierend auf Rivas-Delgado et al. und Sortais et al. eine Spanne von 61,16 % bis 88,01 % bestimmt. Im Gegensatz zum Tafasitamab-Verfahren wird als Untergrenze bei der ersten systemischen Therapie die Übergangswahrscheinlichkeit von Rivas-Delgado et al. und nicht von Mozas et al. herangezogen, da die Beobachtungsdauer von Rivas-Delgado et al. deutlich

länger ist und der Anteil an Patienten mit einer systemischen Therapie kleiner ist als bei Mozas et al. (51, 53). Für Patienten, die eine zweite systemische Therapie erhalten, wurde entsprechend dem Tafasitamab-Verfahren anhand der Publikationen von Mozas et al. und Sortais et al. eine Spanne von 28,75 % bis 50,18 % festgelegt.

Aus der in Tabelle 3-4 berichteten Inzidenz basierend auf den aktuellen ZfKD-Daten für das FL in Deutschland von 3.116 Neuerkrankungen im Jahr 2023 kann mit Hilfe der Therapieübergangswahrscheinlichkeiten aus Tabelle 3-9 zunächst die Anzahl der Patienten, die eine erste systemische Therapie erhalten, und anschließend diejenigen Patienten, die eine zweite systemische Therapie erhalten, bestimmt werden (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Herleitung der r/r FL-Patienten mit einer zweiten systemischen Therapie

	Erste systemische Therapie^a Anteil der inzidenten Patienten: 88,01 % – 61,16 %	Nach einer systemischen Therapie Anteil der inzidenten Patienten: 50,18 % – 28,75 %
Inzidenz FL C82 (ZfKD) im Jahr 2023	3.116	
Mittelwert	2.324	962
Obergrenze	2.742	1.376
Untergrenze	1.906	548
a: Diese Patientenzahlen dienen nur der Herleitung der Patientenzahlen nach einer systemischen Therapie. FL: Follikuläres Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten in Deutschland Quelle: (45)		

Es ergeben sich 962 (548 – 1.376) erwachsene r/r FL-Patienten nach einer systemischen Therapie in Deutschland.

Anteil der Patienten mit r/r FL nach mindestens zwei systemischen Therapien

Für die Berechnung der Zielpopulation werden zudem die zuletzt vom G-BA beschlossenen Patientenzahlen nach mindestens zwei systemischen Therapien aus dem Zanubrutinib-Dossier (Vorgangsnummer: 2023-12-15-D-1002) übernommen. Damit wird in der Herleitung dem letzten vorliegenden Beschluss im Anwendungsgebiet (Tafasitamab Vorgangsnummer: 2026-01-15-D-1274) gefolgt (48). Es ergeben sich somit 650 (420 – 959) erwachsene Patienten mit r/r FL nach mindestens zwei systemischen Therapien in Deutschland.

In Summe ergeben sich für die Indikation von Epcoritamab in Kombination mit R² zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r FL 1.652 (968 – 2.335) Patienten (45).

Anteil der Patienten mit r/r FL nach einer und mindestens zwei systemischen Therapien 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 2022 (54) sowie die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (55)

herangezogen (45). 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 2024 (Stand: Dezember 2025) belief sich die Anzahl der GKV-Versicherten auf 74.489.000 Personen (55). Gemäß dem Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts (Stand: 20. Juni 2025) lebten im Jahr 2024 83.577.140 Menschen in Deutschland (54). Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 89,13 %. Es ergeben sich hieraus 857 (488 – 1.227) Patienten nach einer systemische Therapie. Dem Zanubrutinib Modul 3A kann die Anzahl von 572 (370 – 844) Patienten mit r/r FL nach mindestens zwei systemischen Therapien in der GKV-Zielpopulation entnommen werden. In Summe ergeben sich für die Indikation Epcoritamab in Kombination mit R² zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r FL 1.464 (858 – 2.071) Patienten in der GKV-Zielpopulation (Tabelle 3-8).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognose der Fallzahlen für Patienten in der Zielpopulation insgesamt und in der GKV der Jahre 2024 bis 2031

Die Prognose der Fallzahlen beruht auf der durchschnittlichen Veränderung der ZfKD-Daten für die Inzidenz der Jahre 2016 – 2023. Hieraus kann ein Wert von 0,9865 bestimmt werden. Die leicht abnehmende durchschnittliche Veränderung der Inzidenz des FL, kann für die Prognose der Fallzahlen für Patienten in der Zielpopulation insgesamt und in der GKV herangezogen werden. Wird der ermittelte Wert von 0,9865 jeweils auf die Patientenzahlen der Erwachsenen mit r/r FL angewendet, ergeben sich die in Tabelle 3-11 berichteten Mittelwerte und zugehörige Spannen. Im Zeitverlauf deutet sich eine leicht abnehmende Zielpopulation von Epcoritamab in Kombination mit R² in Deutschland an.

Tabelle 3-11: Prognose der Fallzahlen für erwachsene Patienten mit r/r FL

Jahr	Erwachsene mit r/r FL	
	Zielpopulation	Zielpopulation in der GKV
2024	1.630 (955 – 2.304)	1.445 (847 – 2.043)
2025	1.608 (942 – 2.273)	1.426 (836 – 2.016)
2026	1.587 (930 – 2.243)	1.407 (825 – 1.989)
2027	1.565 (917 – 2.213)	1.388 (814 – 1.963)
2028	1.545 (905 – 2.184)	1.370 (803 – 1.937)
2029	1.524 (893 – 2.155)	1.351 (792 – 1.911)
2030	1.504 (881 – 2.126)	1.334 (782 – 1.885)
2031	1.484 (870 – 2.098)	1.316 (771 – 1.860)
FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidivierend oder refraktär Quelle: (45)		

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die Herleitung und die Berechnungsgrundlage für die Anzahl der r/r FL-Patienten nach einer Linie einer systemischen Therapie wurden weitestgehend aus dem vorherigen Verfahren zu Tafasitamab übernommen (46). Abweichungen sind auf nun verfügbare, aktuellere Quellen zurückzuführen. Im Vergleich zum Nutzenbewertungsverfahren von Tafasitamab wurden aktuellere, publizierte Daten für die Inzidenz im Jahr 2023 verwendet und zur Ableitung der Therapieübergangswahrscheinlichkeiten zwei weitere Studien mit längerer Beobachtungsdauer identifiziert. Die Anzahl der r/r FL-Patienten nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie wurde direkt aus dem Verfahren zu Zanubrutinib übernommen und entspricht somit den zuletzt vom G-BA beschlossenen Patientenzahlen im Teilanwendungsgebiet.

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 gegebenenfalls 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 in Kombination mit R ²	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Mindestens beträchtlich (Hinweis)	1.427 [858 – 2.071]
FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R ² : Lenalidomid + Rituximab; 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 3-8 und wird im vorherigen Abschnitt erläutert. Es wird daher auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.3 und 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 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Die Informationen für Abschnitt 3.2 entstammen einer händischen Literatursuche und der Fachinformation zu Epcoritamab (56).

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen (45). Zur vereinfachten

Darstellung werden die Zahlen mit zwei Nachkommastellen 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

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 Juli. 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 19.05.2026]
3. Qualls D, Salles G. Prospects in the management of patients with follicular lymphoma beyond first-line therapy. *Haematologica*. 2022;107(1):19-34. DOI: 10.3324/haematol.2021.278717
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. DOI: 10.1038/cdd.2011.17
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. DOI: 10.1056/NEJMoa041869
7. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020;95(3):316-27. DOI: 10.1002/ajh.25696
8. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. *Eur J Haematol*. 2019;103(3):152-63. DOI: 10.1111/ejh.13271
9. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application - Minjuvi (tafasitamab) - Treatment of follicular lymphoma EU/3/25/3027 - Report Date: 14 November 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/minjuvi-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]

10. 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. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
11. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025;36(11):1263-84. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.07.014
12. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434
13. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood*. 2022;139(11):1684-93. DOI: 10.1182/blood.2020010263
14. Chihara D, Yang S, Bains Chawla S, Zhang G, Wang A, Yu J, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with follicular lymphoma: a SEER-Medicare analysis. *Blood Neoplasia*. 2025;2(2):100080. DOI: 10.1016/j.bneo.2025.100080
15. Rajamaki A, Sorigue M, Prusila REI, Kuusisto MEL, Kuitunen H, Jantunen E, et al. Progression-free survival after front line, second line and third line in patients with follicular lymphoma treated in clinical practice. *Acta Oncol*. 2024;63:267-72. DOI: 10.2340/1651-226X.2024.24377
16. 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.08.005
17. Kalashnikov I, Reunamo T, Tanskanen T, Viisanen L, Malila N, Jyrkkio S, et al. Transformation and causes of death in follicular lymphoma: A Finnish nationwide population-based study. *Br J Haematol*. 2025;207(6):2417-25. DOI: 10.1111/bjh.70181
18. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, Dawson KL, Hainsworth J, Flowers CR, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood*. 2015;126(7):851-7. DOI: 10.1182/blood-2015-01-621375
19. Herfarth K, Borchmann P, Schnaidt S, Hohloch K, Budach V, Engelhard M, et al. Rituximab With Involved Field Irradiation for Early-stage Nodal Follicular Lymphoma: Results of the MIR Study. *Hemasphere*. 2018;2(6):e160. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000160
20. 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. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14110-4
21. 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. DOI: 10.1182/blood-2022-156790

22. 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. DOI: 10.1200/jco.19.01073
23. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1614598
24. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MC, Collins GP, Dürig J, Forstpointner R, 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. DOI: 10.1200/jco.2017.76.8960
25. 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. DOI: 10.1097/01.HS9.0000843716.68800.8b
26. Eyre TA, Martins Branco D, Jerkeman M. ESMO Lymphomas Living Guideline v1.0 - Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma v1.1 February 2026. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-lymphomas/follicular-lymphoma-fl/follicular-lymphoma-disease-management/relapsed-refractory-follicular-lymphoma>. [Zugriff am: 15.05.2026]
27. 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. DOI: 10.1200/jco.19.00010
28. Sehn LH, Hubel K, Luminari S, Scholz CW, Salar A, Paneesha S, et al. Tafasitamab, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma (inMIND): a global, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2026;407(10524):133-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01778-7
29. Bonello F, Frascione PMM, Faraci D, Vitolo U. An evaluation of epcoritamab as a treatment for relapsed or refractory follicular lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2025;25(6):609-19. DOI: 10.1080/14737140.2025.2492787
30. Reddy Holding GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Itruxredi. Stand der Information: Juli 2025.
31. Roche Pharma AG. Fachinformation Gazyvaro®. Stand der Information: Dezember 2025.
32. 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. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0138
33. Iacoboni G, Morschhauser F. Building the future management of follicular lymphoma with T-cell-redirecting strategies. *Blood*. 2025;145(2):170-5. DOI: 10.1182/blood.2024025699
34. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 160 mg Hartkapseln. Stand der Information: Oktober 2025.
35. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, Bijou F, De Oliveira AC, Song Y, et al. ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab

- Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(33):5107-17. DOI: 10.1200/jco.23.00775
36. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - BRUKINSA 80 mg Hartkapseln. 2021. [Zugriff am: 27.05.2026]
37. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig (Idelalisib). Stand der Information: Juni 2024.
38. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion. Stand der Information: November 2025.
39. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta®. Stand der Information: November 2025.
40. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand der Information: September 2025.
41. 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: 18.05.2026]
42. Falchi L, Nijland M, Huang H, Linton KM, Seymour JF, Tao R, et al. Epcoritamab, lenalidomide, and rituximab versus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE FL-1): a global, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2026;407(10524):161-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)02360-8
43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell Lymphomas - Version 1.2026. 2026.
44. Robert Koch-Institut (Hrsg) und Deutsche Krebsregister e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2021 –2023. 15. Ausgabe. Berlin 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 25.02.2026]
45. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Epcoritamab zur Behandlung des FL. 2026.
46. Incyte Biosciences Germany GmbH. Modul 3 A - Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom. 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9500/2026_01_12_Modul3A_Tafasitamab.pdf. [Zugriff am: 18.05.2026]
47. 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: 18.05.2026]
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch(SGB V): Tafasitamab (Follikuläres Lymphom, Kombination mit Lenalidomid und Rituximab) Vom 02. Juli 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7902/2026-07-02_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-1274.pdf. [Zugriff am: 07.07.2026]
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tafasitamab (follikuläres Lymphom) Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 09.04.2026. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975->

- 9505/2026-04-15 Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG Tafasitmaab D-1274.pdf. [Zugriff am: 18.05.2026]
50. Wasterlid T, Dietrich CE, Oksanen A, Spangberg LD, Wahlin BE, Enblad G, et al. Treatment sequencing and impact of number of treatment lines on survival in follicular lymphoma: A national population-based study. *EJHaem*. 2024;5(3):516-26. DOI: 10.1002/jha2.904
 51. Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A, Rivero A, Garrote M, Balague O, et al. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood Cancer J*. 2020;10(3):31. DOI: 10.1038/s41408-020-0299-0
 52. Sortais C, Lok A, Tessoulin B, Gastinne T, Mahe 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. DOI: 10.1007/s00277-020-04025-2
 53. 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. DOI: 10.1111/bjh.15708
 54. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung in Deutschland nach Altersgruppen 2011 bis 2024. Stand 20. Juni. 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>. [Zugriff am: 25.02.2026]
 55. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Dezember 2025. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2025Bund_Dezember_2025.pdf. [Zugriff am: 25.02.2026]
 56. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tepkinly® (Epcoritamab). Stand: Juli 2026.

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 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²)	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	28-Tage-Zyklen <i>Epcoritamab</i> <u>Zyklen 1 – 3:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklen 4 – 12:</u> 1 × an Tag 1 <i>Lenalidomid</i> <u>Zyklen 1 – 12:</u> Je 1 × an Tag 1 – 21 <i>Rituximab</i> <u>Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklen 2 – 5:</u> Je 1 × an Tag 1	Maximal 12 Zyklen à 28 Tage	<i>Epcoritamab</i> <u>Zyklen 1 – 3:</u> 4 Tage <u>Zyklen 4 – 12:</u> 1 Tag <i>Lenalidomid</i> <u>Zyklen 1 – 12:</u> 21 Tage <i>Rituximab</i> <u>Zyklus 1:</u> 4 Tage <u>Zyklen 2 – 5:</u> 1 Tag	<i>Epcoritamab</i> 21 Tage <i>Lenalidomid</i> 252 Tage <i>Rituximab</i> 8 Tage
ZVT					
Lenalidomid + Rituximab (R ²) ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	28-Tage-Zyklen <i>Lenalidomid</i> <u>Zyklen 1 – 12:</u> Je 1 × an Tag 1 – 21 <i>Rituximab</i> <u>Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklen 2 – 5:</u> Je 1 × an Tag 1	Maximal 12 Zyklen à 28 Tage	<i>Lenalidomid</i> <u>Zyklen 1 – 12:</u> 21 Tage <i>Rituximab</i> <u>Zyklus 1:</u> 4 Tage <u>Zyklen 2 – 5:</u> 1 Tag	<i>Lenalidomid</i> 252 Tage <i>Rituximab</i> 8 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Bendamustin + Obinutuzumab ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	1. Jahr			
		28-Tage-Zyklen <u>Bendamustin Zyklen 1 – 6:</u> Je 1 × an Tag 1 und 2 <u>Obinutuzumab Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 1, 8 und 15 <u>Zyklen 2 – 6:</u> Je 1 × an Tag 1 <u>Erhaltungstherapie:</u> Je 1 × alle 2 Monate	6 Zyklen à 28 Tage und 3,2 Obinutuzumab-Gaben zur Erhaltung	<u>Bendamustin Zyklen 1 – 6:</u> 2 Tage <u>Obinutuzumab Zyklus 1:</u> 3 Tage <u>Zyklen 2 – 6:</u> 1 Tag <u>Erhaltungstherapie:</u> 1 Tag	<u>Bendamustin</u> 12 Tage <u>Obinutuzumab</u> 11,2 Tage
		Folgejahr(e)			
		<u>Obinutuzumab Erhaltungstherapie:</u> Je 1 × alle 2 Monate	<u>Obinutuzumab</u> 6 Gaben zur Erhaltung	<u>Obinutuzumab Erhaltungstherapie:</u> 1 Tag	<u>Obinutuzumab</u> 6 Tage
Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²) ^a		28-Tage-Zyklen <u>Tafasitamab Zyklen 1 – 3:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklen 4 – 12:</u> Je 1 × an Tag 1 und 15 <u>Lenalidomid Zyklen 1 – 12:</u> Je 1 × an Tag 1 – 21 <u>Rituximab Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklen 2 – 5:</u> Je 1 × an Tag 1	Maximal 12 Zyklen à 28 Tage	<u>Tafasitamab Zyklen 1 – 3:</u> 4 Tage <u>Zyklen 4 – 12:</u> 2 Tage <u>Lenalidomid Zyklen 1 – 12:</u> 21 Tage <u>Rituximab Zyklus 1:</u> 4 Tage <u>Zyklen 2 – 5:</u> 1 Tag	<u>Tafasitamab</u> 30 Tage <u>Lenalidomid</u> 252 Tage <u>Rituximab</u> 8 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Epcoritamab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>1. Jahr</i>			
		28-Tage-Zyklen <u>Zyklen 1 – 3:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklen 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>Zyklen 1 – 3:</u> 4 Tage <u>Zyklen 4 – 9:</u> 2 Tage <u>Ab Zyklus 10:</u> 1 Tag	28 Tage
		<i>Folgejahr(e)</i>			
		28-Tage-Zyklen 1 × an Tag 1	13 Zyklen à 28 Tage	1 Tag	13 Tage
Mosunetuzumab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	21-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 <u>Zyklen 2 – 8:</u> 1 × an Tag 1 ODER <u>Zyklen 3 – 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	10 - 19 Tage
Tisagenlecleucel ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Einmalige Infusion	1 Tag	1 Tag	1 Tag
Lisocabtagen maraleucel ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Einmalige Infusion	1 Tag	1 Tag	1 Tag
Axicabtagen-Ciloleucel ^c	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Einmalige Infusion	1 Tag	1 Tag	1 Tag

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zanubrutinib + Obinutuzumab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>1. Jahr</i>			
		Zanubrutinib Täglich	Zanubrutinib 365 × 1 Tag	Zanubrutinib 365 Tage	Zanubrutinib 365 Tage
		Obinutuzumab 28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 1, 8 und 15 <u>Zyklen 2 – 6:</u> Je 1 × an Tag 1 <u>Erhaltungstherapie:</u> Je 1x alle 2 Monate	Obinutuzumab 6 Zyklen à 28 Tage und 3,2 Obinutuzumab-Gaben zur Erhaltung	Obinutuzumab <u>Zyklus 1:</u> 3 Tage <u>Zyklen 2 – 6:</u> 1 Tag <u>Erhaltungstherapie:</u> 1 Tag	Obinutuzumab 11,2 Tage
		<i>Folgejahr(e)</i>			
		Zanubrutinib Täglich	Zanubrutinib 365 × 1 Tag	Zanubrutinib 365 Tage	Zanubrutinib 365 Tage
Odronextamab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Obinutuzumab <u>Erhaltungstherapie:</u> Je 1 × alle 2 Monate	Obinutuzumab 6 Gaben zur Erhaltung	Obinutuzumab <u>Erhaltungstherapie:</u> 1 Tag	Obinutuzumab 6 Tage
		<i>1. Jahr</i>			
		21-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1:</u> Je 1 × an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 <u>Zyklen 2 – 4:</u> Je 1 × an Tag 1, 8 und 15 <u>Erhaltungstherapie:</u> Alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen	6 Zyklen à 21 Tage und 19,3 – 19,6 Gaben zur Erhaltung	<u>Zyklus 1:</u> 6 Tage <u>Zyklen 2 – 4:</u> 3 Tage <u>Erhaltungstherapie:</u> 1 Tag	34,3 – 34,6 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		<i>Folgejahr(e)</i>			
		<u>Erhaltungstherapie:</u> Alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen	26,1 bzw. 13,0 Zyklen à 14 bzw. à 28 Tage	<u>Erhaltungstherapie:</u> 1 Tag	13,0 – 26,1 Tage
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. a: Zugelassen nach ≥ 1 Vortherapie b: Zugelassen nach ≥ 2 Vortherapien c: Zugelassen nach ≥ 3 Vortherapien FL: Follikuläres Lymphom; R²: Lenalidomid + Rituximab; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

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 in Kombination mit R² eingegangen. Bei der Behandlung ist ein Dosierungsschema in 28-tägigen Behandlungszyklen vorgesehen. Epcoritamab wird 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 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 (48 mg)
- Zyklus 2 – 3: Je 1 Gabe (48 mg) an den Tagen 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4 – 12: Je 1 Gabe (48 mg) an Tag 1 (1)

Lenalidomid wird über maximal 12 Zyklen in einer Dosis von 20 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 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 den Zyklen 2 – 5 jeweils an Tag 1 des Zyklus verabreicht (2, 3).

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 über maximal 12 Zyklen in einer Dosis von 20 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 in 28-tägigen Behandlungszyklen verabreicht. Rituximab wird in einer Dosis von 375 mg/m² 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 (2, 3).

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 zwei Monate. Bendamustin wird in den Behandlungszyklen 1 – 6 an Tag 1 und 2 in einer Dosis von 90 mg/m² KOF i.v. verabreicht (4, 5).

Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab (R²)

Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit r/r FL nach mindestens einer systemischen Therapielinie zugelassen. Bei der Behandlung ist ein Dosierungsschema in 28-tägigen Behandlungszyklen vorgesehen. Tafasitamab wird in einer Dosis von 12 mg/kg Körpergewicht in den Zyklen 1 – 3 an Tag 1, 8, 15 und 22 verabreicht. In den Zyklen 4 – 12 erfolgt die Gabe an den Tagen 1 und 15 (6).

Lenalidomid wird über maximal 12 Zyklen in einer Dosis von 20 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 in 28-tägigen Behandlungszyklen verabreicht. Rituximab wird in einer Dosis von 375 mg/m² KOF als intravenöse Infusion in Zyklus 1 an Tag 1, 8, 15 und 22 und in den Zyklen 2 – 5 jeweils an Tag 1 des 28-tägigen Behandlungszyklus verabreicht (2, 3).

Epcoritamab

Epcoritamab als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r FL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie. 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 (48 mg)
- Zyklus 2 – 3: Je 1 Gabe (48 mg) an den Tagen 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4 – 9: Je 1 Gabe (48 mg) an den Tagen 1 und 15
- Ab Zyklus 10: 1 Gabe (48 mg) an Tag 1

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden (1). Die Behandlungsdauer kann

patientenindividuell unterschiedlich sein. Aufgrund einer spezifischen Aufdosierung erfolgt die Darstellung separat für das 1. Jahr sowie für jedes Folgejahr.

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 vollständiges Ansprechen (Complete Response, 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 (7).

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 (8).

Lisocabtagen maraleucel

Lisocabtagen maraleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel 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 (10).

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 1.000 mg Obinutuzumab intravenös verabreicht. Im Anschluss an Zyklus 6 kann eine Erhaltungstherapie erfolgen, bei welcher Obinutuzumab weiter im Abstand von zwei Monaten verabreicht wird (11).

Odronextamab

Odronextamab ist zur Behandlung des r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien zugelassen. Die Gabe von Odronextamab erfolgt in Zyklus 1 an den Tagen 1 (0,2 mg), 2 (0,5 mg), 8 (2 mg), 9 (2 mg), 15 (10 mg) und 16 (10 mg). In den Zyklen 2 – 4 wird Odronextamab in einer Dosis von 80 mg an den Tagen 1, 8 und 15 verabreicht. Die Gabe erfolgt in 21-tägigen Behandlungszyklen. In der Erhaltungsphase, die eine Woche nach Ende von Zyklus 4 beginnt, erfolgt die Gabe von Odronextamab alle zwei Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität in einer Dosis von 160 mg. Für Patienten, die neun Monate ein CR zeigen, wird die Erhaltungstherapie alle vier Wochen verabreicht (12).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²)	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Epcoritamab 21 Tage Lenalidomid 252 Tage	Epcoritamab <u>Aufdosierung:</u> 0,16 mg an Tag 1 des 1. Zyklus 0,8 mg an Tag 8 des 1. Zyklus	Epcoritamab 3 × 4 mg + 18 × 48 mg = 876 mg Lenalidomid 252 × 20 mg = 5.040 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<i>Rituximab</i> 8 Tage	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 <i>Lenalidomid</i> 20 mg Entspricht 1 Hartkapsel à 20 mg <i>Rituximab</i> $375 \text{ mg/m}^2 \times 1,92 \text{ m}^2 = 720 \text{ mg}$ Entspricht 1 Durchstechflasche à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg	<i>Rituximab</i> $8 \times 500 \text{ mg} + 24 \times 100 \text{ mg} = 6.400 \text{ mg}$
ZVT				
Lenalidomid + Rituximab (R ²) ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>Lenalidomid</i> 252 Tage <i>Rituximab</i> 8 Tage	<i>Lenalidomid</i> 20 mg Entspricht 1 Hartkapsel à 20 mg <i>Rituximab</i> $375 \text{ mg/m}^2 \times 1,92 \text{ m}^2 = 720 \text{ mg}$ Entspricht 1 Durchstechflasche à 500 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg	<i>Lenalidomid</i> $252 \times 20 \text{ mg} = 5.040 \text{ mg}$ <i>Rituximab</i> $8 \times 500 \text{ mg} + 24 \times 100 \text{ mg} = 6.400 \text{ mg}$

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Bendamustin + Obinutuzumab ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	1. Jahr		
		<i>Bendamustin</i> 12 Tage	<i>Bendamustin</i> 90 mg/m ² × 1,92 m ² = 172,8 mg	<i>Bendamustin</i> 12 × 100 mg + 36 × 25 mg = 2.100 mg
		<i>Obinutuzumab</i> 11,2 Tage	Entspricht 1 Durchstechflasche à 100 mg + 3 Durchstech- flaschen à 25 mg <i>Obinutuzumab</i> 1.000 mg Entspricht 1 Durchstechflasche à 1.000 mg	<i>Obinutuzumab</i> 11,2 × 1.000 mg = 11.200 mg
		Folgejahr(e)		
Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²) ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>Obinutuzumab</i> 6 Tage	<i>Obinutuzumab</i> 1.000 mg Entspricht 1 Durchstechflasche à 1.000 mg	<i>Obinutuzumab</i> 6 × 1.000 mg = 6.000 mg
		<i>Tafasitamab</i> 30 Tage	<i>Tafasitamab</i> 12 mg/kg × 78,3 kg = 939,6 mg	<i>Tafasitamab</i> 150 × 200 mg = 30.000 mg
		<i>Lenalidomid</i> 252 Tage	Entspricht 5 Durchstech- flaschen à 200 mg	<i>Lenalidomid</i> 252 × 20 mg = 5.040 mg
		<i>Rituximab</i> 8 Tage	<i>Lenalidomid</i> 20 mg Entspricht 1 Hartkapsel à 20 mg <i>Rituximab</i> 375 mg/m ² × 1,92 m ² = 720 mg Entspricht 1 Durchstechflasche à 500 mg + 3 Durchstech- flaschen à 100 mg	<i>Rituximab</i> 8 × 500 mg + 24 × 100 mg = 6.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Epcoritamab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>1. Jahr</i>		
		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	$3 \times 4 \text{ mg} + 25 \times 48 \text{ mg} = 1.212 \text{ mg}$
		<i>Folgejahr(e)</i>		
		13 Tage	48 mg Entspricht 1 Durchstechflasche à 48 mg	$13 \times 48 \text{ mg} = 624 \text{ mg}$
Mosunetuzumab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	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 1 – 8:</u> $3 \times 1 \text{ mg} + 10 \times 30 \text{ mg} = 303 \text{ mg}$ <u>Zyklus 1 – 17:</u> $3 \times 1 \text{ mg} + 19 \times 30 \text{ mg} = 573 \text{ mg}$

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<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	
Tisagenlecleucel ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	1 Tag	0,6 – 6 × 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen entspricht 1 oder mehreren Infusionsbeuteln à 1,2 × 10 ⁶ – 6 × 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen.	
Lisocabtagen maraleucel ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	1 Tag	Zieldosis von 100 × 10 ⁶ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 44 bis 120 × 10 ⁶ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Um die Liso-Cel-Dosis zu erreichen, kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche notwendig sein.	
Axicabtagen-Ciloleucel ^c	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	1 Tag	1 – 2 × 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg × 78,3 kg = 0,78 – 1,55 × 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen entspricht 1 Einzel-Infusionsbeutel à 0,4 – 2 × 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen.	
Zanubrutinib + Obinutuzumab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	1. Jahr		
		Zanubrutinib 365 Tage	Zanubrutinib Kapseln à 80 mg ODER	Zanubrutinib 365 × 320 mg = 116.800 mg
		Obinutuzumab 11,2 Tage	2 × 2 Kapseln à 80 mg Obinutuzumab 11,2 Gaben à 1.000 mg	Obinutuzumab 11,2 × 1.000mg = 11.200 mg
		Folgejahr(e)		
		Zanubrutinib 365 Tage	Zanubrutinib 4 Kapseln à 80 mg ODER	Zanubrutinib 365 × 320 mg = 116.800 mg
		Obinutuzumab 6 Tage	2 × 2 Kapseln à 80 mg	Obinutuzumab 6 × 1.000 mg = 6.000 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Obinutuzumab 1.000 mg Entspricht 1 Durchstechflasche à 1.000 mg	
Odronextamab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>1. Jahr</i>		
		34,3 – 34,6 Tage	<u>Zyklus 1:</u> 0,2 mg an Tag 1, 0,5 mg an Tag 2, 2 mg an Tag 8 und 9 Entspricht jeweils 1 Durchstechflasche à 2 mg 10 mg an Tag 15 und 16 Entspricht jeweils 5 Durchstech- flaschen à 2 mg <u>Zyklen 2 – 4:</u> 80 mg an Tag 1, 8 und 15 Entspricht jeweils 1 Durchstechflasche à 80 mg <u>Erhaltungstherapie:</u> 160 mg alle 2 bzw. 4 Wochen Entspricht jeweils 2 Durchstech- flaschen à 80 mg	14 × 2 mg + 47,6 × 80 mg = 3.836 mg ODER 14 × 2 mg + 48,2 × 80 mg = 3.884 mg
		<i>Folgejahr(e)</i>		
		13,0 – 26,1 Tage	<u>Erhaltungstherapie:</u> 160 mg alle 2 bzw. 4 Wochen Entspricht jeweils 2 Durchstech- flaschen à 80 mg	26,0 bzw. 52,2 × 80 mg = 2.080 mg bzw. 4.176 mg
a: Zugelassen nach ≥ 1 Vortherapie b: Zugelassen nach ≥ 2 Vortherapien c: Zugelassen nach ≥ 3 Vortherapien CAR: Chimärer Antigenrezeptor; FL: Follikuläres Lymphom; R ² : Lenalidomid + Rituximab; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, 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 3-14 wurde für diese Arzneimittel anhand eines Standardpatienten mit einer Körpergröße von 172,7 cm und einem Körpergewicht von 78,3 kg (basierend auf Daten des Mikrozensus 2025) ermittelt (13). 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 1,92 m².

Zu bewertendes Arzneimittel

Epcoritamab wird in 12 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 einer Durchstechflasche à 4 mg. Gemäß dem Behandlungsschema ergeben sich 18 weitere Gaben Epcoritamab à 48 mg und somit ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Epcoritamab pro Patient von 876 mg (1). Bei der Berechnung des Verbrauchs wurde davon ausgegangen, dass angebrochene Einheiten nicht weiterverwendet werden können.

Lenalidomid wird 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 (2).

Rituximab wird in einer Dosis von 375 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 der Zyklen 2 bis einschließlich 5 verabreicht (3). Das ergibt insgesamt 8 Rituximab-Gaben. Zur Berechnung des Rituximab-Verbrauchs pro Gabe wird die durchschnittliche KOF von 1,92 m², wie bereits beschrieben, herangezogen. Pro Gabe Rituximab ergibt sich entsprechend ein Verbrauch von $375 \text{ mg/m}^2 \times 1,92 \text{ m}^2 = 720 \text{ mg}$. Für jede Rituximab-Gabe werden jeweils eine Durchstechflasche à 500 mg sowie drei Durchstechflaschen à 100 mg verbraucht. Dies ergibt insgesamt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 6.400 mg.

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 (2).

Rituximab wird in einer Dosis von 375 mg/m² intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 der Zyklen 2 bis einschließlich 5 verabreicht (3). Das ergibt insgesamt 8 Rituximab-Gaben. Zur Berechnung des Rituximab-Verbrauchs pro Gabe wird die durchschnittliche KOF von 1,92 m², wie bereits beschrieben, herangezogen. Pro Gabe Rituximab ergibt sich entsprechend ein Verbrauch von $375 \text{ mg/m}^2 \times 1,92 \text{ m}^2 = 720 \text{ mg}$. Für jede Rituximab-Gabe werden jeweils eine Durchstechflasche à 500 mg sowie drei Durchstechflaschen à 100 mg verbraucht. Dies ergibt insgesamt einen durchschnittlichen 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 (4). Das entspricht bei einer durchschnittlichen KOF von 1,92 m² einem Verbrauch von 172,8 mg. Für jede Bendamustin-Behandlung wird somit eine Durchstechflasche à 100 mg sowie drei 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 zwei Monate (5). Für jede Obinutuzumab-Behandlung wird somit eine Durchstechflasche à 1.000 mg verbraucht. Dies ergibt für Obinutuzumab insgesamt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 11.200 mg. In den Folgejahren ergibt sich für Obinutuzumab ein Jahresverbrauch von 6.000 mg.

Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab (R²)

Tafasitamab wird in einer Dosis von 12 mg/kg Körpergewicht in den Zyklen 1 – 3 an Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. In den Zyklen 4 – 12 erfolgt die Gabe an den Tagen 1 und 15 (6). Somit wird Tafasitamab über insgesamt 30 Gaben verabreicht. Ausgehend von einem Körpergewicht von 78,3 kg ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 939,6 mg. Unter Verwendung von Durchstechflaschen à 200 mg ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 30.000 mg.

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 (2).

Rituximab wird in einer Dosis von 375 mg/m^2 intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des ersten Zyklus sowie an Tag 1 der Zyklen 2 bis einschließlich 5 verabreicht (3). Das ergibt insgesamt 8 Rituximab-Gaben. Zur Berechnung des Rituximab-Verbrauchs pro Gabe wird die durchschnittliche KOF von $1,92 \text{ m}^2$, wie bereits beschrieben, herangezogen. Pro Gabe Rituximab ergibt sich entsprechend ein Verbrauch von $375 \text{ mg/m}^2 \times 1,92 \text{ m}^2 = 720 \text{ mg}$. Für jede Rituximab-Gabe werden jeweils eine Durchstechflasche à 500 mg sowie drei Durchstechflaschen à 100 mg verbraucht. Dies ergibt insgesamt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 6.400 mg.

Epcoritamab

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 einer 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 (1).

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 (7). Es ergeben sich somit für eine Behandlungsdauer von acht Zyklen drei Durchstechflaschen à 1 mg und zehn 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 drei 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 (8).

Lisocabtagen maraleucel

Die CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagen maraleucel wird als einmalige Infusion gegeben. Dabei sollte eine Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 44 bis 120×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen erreicht werden. Um die korrekte Dosis von Lisocabtagen maraleucel zu erreichen, kann mehr als eine

Durchstechflasche mit jeweils 4,6 ml der CD8+-Zellkomponente und/oder der CD4+-Zellkomponente notwendig sein (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 78,3 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 (10).

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 vier Kapseln à 80 mg einmal täglich oder durch Gabe von zwei Kapseln à 80 mg zweimal täglich erreicht wird. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von insgesamt 365×320 mg, also 116.800 mg. Da die Behandlung mit Zanubrutinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht werden soll, kann sich auch für die Folgejahre ein Jahresverbrauch von 116.800 mg ergeben. 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 zwei Monate (11). Für jede der insgesamt 11,2 Obinutuzumab-Behandlungen wird eine Durchstechflasche à 1.000 mg verbraucht. Dies ergibt für Obinutuzumab einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 11.200 mg. In den Folgejahren ergibt sich für Obinutuzumab ein Jahresverbrauch von 6.000 mg.

Odronextamab

Die Dosis von Odronextamab beträgt gemäß Fachinformation an Tag 1 von Zyklus 1 0,2 mg, an Tag 2 0,5 mg, an Tag 8 und 9 je 2 mg, an Tag 15 und 16 je 10 mg (12). Für die vier Gaben an den Tagen 1 – 9 wird jeweils eine Durchstechflasche à 2 mg verbraucht. An den Tagen 15 und 16 werden jeweils fünf Durchstechflaschen à 2 mg verbraucht. In den Zyklen 2 – 4 beträgt die Dosierung an Tag 1, 8 und 15 jeweils 80 mg. Dazu wird jeweils eine Durchstechflasche à 80 mg benötigt.

In der Erhaltungsphase beträgt die Dosierung 160 mg alle zwei Wochen bzw. für Patienten, die neun Monate lang ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie gezeigt haben alle vier Wochen. Dazu werden jeweils zwei Durchstechflaschen à 80 mg verabreicht. Abhängig vom Zeitpunkt der Umstellung der Erhaltungstherapie zu einer Gabe alle vier Wochen ergeben sich 19,3 – 19,6 Gaben in der Erhaltung und somit insgesamt ein Verbrauch von 47,6 – 48,2 Durchstechflaschen à 80 mg. Der Verbrauch im 1. Jahr beträgt somit 3.836 mg – 3.884 mg. Für jedes weitere Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Odronextamab pro Patient von 2.080 – 4.176 mg

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
Epcoritamab	TEPKINLY 4 mg/0,8 ml Injektionslösung 453,54 €	427,29 € (453,54 € – 24,48 € – 1,77 €)
	TEPKINLY 48 mg Injektionslösung 5.202,28 €	4.906,70 € (5.202,28 € – 293,81 € – 1,77 €)
Lenalidomid	LENALIDOMID AbZ 20 mg Hartkapseln 117,32 €	115,55 € (117,32 – 1,77 €)
Rituximab	ITUXREDI 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 717,21 €	681,94 € (717,21 € – 33,50 € – 1,77 €)
	ITUXREDI 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.777,34 €	1.691,39 € (1.777,34 € – 84,18 € – 1,77 €)
Bendamustin	BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 25 mg Plv.Inf.-L.-K. 101,23 €	88,08 € (101,23 € – 11,38 € – 1,77 €)
	BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 5 × 25 mg Plv.Inf.-L.-K. 422,90 €	369,05 € (422,90 € – 52,08 € – 1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
	BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 100 mg Plv.Inf.-L.-K. 337,73 €	294,65 € (337,73 € – 41,31 € – 1,77 €)
	BENDAMUSTIN Baxter 2,5 mg/ml 5 × 100 mg Plv.Inf.-L.-K. 1.653,78 €	1.443,66 € (1.653,78 € – 208,35 € – 1,77 €)
Obinutuzumab	GAZYVARO 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat 2.649,25 €	2.499,47 € (2.649,25 € – 148,01 € – 1,77 €)
Tafasitamab	MINJUVI 200 mg Plv.f.e. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 654,48 €	617,10 € (654,48 € – 35,61 € – 1,77 €)
Mosunetuzumab	LUNSUMIO 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 275,87 €	259,45 € (275,87 € – 14,65 € – 1,77 €)
	LUNSUMIO 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 7.751,61 €	7.310,44 € (7.751,61 € – 439,40 € – 1,77 €)
Tisagenlecleucel	KYMRIA 1,2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ Zellen Infusionsdispersion 239.000,00 €	239.000,00 € ^b
Lisocabtagen maraleucel	BREYANZI 1,1 – 70 × 10 ⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10 ⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion 224.500,00 €	224.500,00 € ^b
Axicabtagen-Ciloleucel	YESCARTA 40 – 200 Mio. Zellen Infusionsdispersion 225.292,93 €	225.292,93 € ^b
Zanubrutinib	BRUKINSA 160 mg Filmtabletten 5.479,32 €	5.477,55 € (5.479,32 € – 1,77 €)
Odronextamab	ORDSPONO 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 113,41 €	105,99 € (113,41 € – 5,65 € – 1,77 €)
	ORDSPONO 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 4.016,67 €	3.788,80 € (4.016,67 € – 226,10 € – 1,77 €)
a: Mit Wirkung zum 01. Juli 2026 erhöhte sich der fixe Apothekenzuschlag für Fertigarzneimittel von bislang 8,35 € auf 9,00 €. Hieraus resultieren entsprechende Preisänderungen, die in den vorgelegten Kostenberechnungen noch nicht abgebildet sind. b: Der gesetzliche Herstellerrabatt und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen nicht an. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der einzelnen Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand 15. Mai 2026). Es wurde jeweils die wirtschaftlichste Packung gewählt. Zur Berechnung der Kosten wurde der Apothekenabgabepreis gemäß der Arzneimittelpreisverordnung herangezogen (14). Aus GKV-Perspektive wurden der Apothekenabschlag von 1,77 € gemäß § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V und gesetzlich anfallende Abschläge nach § 130a SGB V berücksichtigt und abgezogen.

Für die CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel 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 (8-10).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
Zu bewertendes Arzneimittel					
Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²)	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1 × vor Beginn der Behandlung	1	
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1 × vor Beginn der Behandlung	1	
		Prämedikation			
		Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)	16 × in Zyklus 1	16	
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	4 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 - 5	8	
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	4 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 – 5	8	
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstage) und Infusion			
		Rituximab	4 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 - 5	8	
		Infusion (EBM-Ziffer 01510)	4 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 – 5	8	
ZVT					
Lenalidomid + Rituximab (R ²) ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1 × vor Beginn der Behandlung	1	
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1 × vor Beginn der Behandlung	1	
		Prämedikation			
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	4 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 – 5	8	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	4 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 – 5	8
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion</i>		
		Rituximab	4 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 – 5	8
		Infusion (EBM-Ziffer 01510)	4 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 – 5	8
Bendamustin + Obinutuzumab ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		<i>Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) und Infusion</i>		
		Bendamustin	Je 2 × in Zyklen 1 – 6	12
		Infusion (EBM-Ziffer 02101)	1 × in Zyklus 1 Je 5 × in Zyklen 2 – 6	6
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion – 1 Jahr</i>		
		Obinutuzumab	3 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 – 6 3,2 × in Erhaltungstherapie	11,2
		Infusion (EBM-Ziffer 01511)	3 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 – 6 3,2 × in Erhaltungstherapie	11,2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²) ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion – Folgejahr(e)</i>		
		Obinutuzumab	6 × in Erhaltungstherapie	6
		Infusion (EBM-Ziffer 01511)	6 × in Erhaltungstherapie	6
		Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		<i>Prämedikation</i>		
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	4 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 - 5	8
		Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 - 1.000 mg oral)	4 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 - 5	8
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion</i>		
		Rituximab	4 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 - 5	8
Epcoritamab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>Prämedikation 1. Jahr</i>		
		Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)	16 × in Zyklus 1	16
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	4 × in Zyklus 1	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	4 × in Zyklus 1	4
		<i>Folgejahr(e)</i>		
		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen		
Mosunetuzumab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>Prämedikation</i>		
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	3 × in Zyklus 1 1 × in Zyklus 2	4
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	3 × in Zyklus 1 1 × in Zyklus 2	4
		Corticosteroide: Dexamethason (20 mg i.v.)	3 × in Zyklus 1 1 × in Zyklus 2	4
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion</i>		
		Mosunetuzumab (Zyklen 1 und 2)	3 × in Zyklus 1 1 × in Zyklus 2	4
		Infusion (Zyklus 1 [EBM-Ziffer 01511] und 2 [EBM-Ziffer 01510])	3 × in Zyklus 1 1 × in Zyklus 2	4
		Mosunetuzumab (Zyklen 3 – 8)	Je 1 × in Zyklen 3 – 8	6
		ODER Mosunetuzumab (Zyklen 3 – 17)	Je 1 × in Zyklen 3 – 17	15
		Infusion (Zyklen 3 – 8 [EBM-Ziffer 01510])	Je 1 × in Zyklen 3 – 8	6
		ODER Infusion (Zyklen 3 – 17 [EBM-Ziffer 01510])	Je 1 × in Zyklen 3 – 17	15
Tisagenlecleucel ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1 × vor Beginn der Behandlung	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIV-p24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		<i>Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)</i>		
		Cyclophosphamid (250 mg/m ² i.v.)	3 × zur Vorbehandlung	3
		Fludarabin (25 mg/m ² i.v.)	3 × zur Vorbehandlung	3
		<i>Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) und Infusion</i>		
		Cyclophosphamid	3 × zur Vorbehandlung	3
		Fludarabin	3 × zur Vorbehandlung	3
		Infusion (EBM-Ziffer 02101)	3 × zur Vorbehandlung	3
Lisocabtagen maraleucel ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIV-p24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		<i>Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)</i>		
		Cyclophosphamid (300 mg/m ² i.v.)	3 × zur Vorbehandlung	3
		Fludarabin (30 mg/m ² i.v.)	3 × zur Vorbehandlung	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		<i>Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)</i>		
		Cyclophosphamid	3 × zur Vorbehandlung	3
		Fludarabin	3 × zur Vorbehandlung	3
		Infusion (EBM-Ziffer 02101)	3 × zur Vorbehandlung	3
Axicabtagen-Ciloleucel ^c	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIV-p24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		<i>Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)</i>		
		Cyclophosphamid (500 mg/m ² i.v.)	3 × zur Vorbehandlung	3
		Fludarabin (30 mg/m ² i.v.)	3 × zur Vorbehandlung	3
		<i>Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)</i>		
		Cyclophosphamid	3 × zur Vorbehandlung	3
		Fludarabin	3 × zur Vorbehandlung	3
		Infusion (EBM-Ziffer 02101)	3 × zur Vorbehandlung	3
Zanubrutinib + Obinutuzumab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1 × vor Beginn der Behandlung	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1 × vor Beginn der Behandlung	1
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) – 1. Jahr</i>		
		Obinutuzumab	3 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 – 6 3,2 × in Erhaltungstherapie	11,2
		Infusion (EBM-Ziffer 01511)	3 × in Zyklus 1 Je 1 × in Zyklen 2 – 6 3,2 × in Erhaltungstherapie	11,2
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) – Folgejahr(e)</i>		
		Obinutuzumab	6 × in Erhaltungstherapie	6
		Infusion (EBM-Ziffer 01511)	6 × in Erhaltungstherapie	6
Odronextamab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>Prämedikation</i>		
		Corticosteroide: Dexamethason 10 mg oral	6 × in Zyklus 1 2 × in Zyklus 2	8
		Corticosteroide: Dexamethason 10 mg i.v.	1 × in Zyklus 2	1
		Corticosteroide: Dexamethason 20 mg i.v.	6 × in Zyklus 1 1 × in Zyklus 2	7
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	6 × in Zyklus 1 2 × in Zyklus 2	8
		Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	6 × in Zyklus 1 2 × in Zyklus 2	8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion – 1. Jahr		
		Odronextamab	6 × in Zyklus 1 Je 3 × in Zyklen 2 – 4 19,3 – 19,6 × in Erhaltungstherapie	34,3 – 34,6
		Infusion (EBM-Ziffer 01511)	6 × in Zyklus 1 Je 3 × in Zyklen 2 – 4	15
		Infusion (EBM-Ziffer 02101)	19,3 – 19,6 × in Erhaltungstherapie	19,3 – 19,6
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion – 2. Jahr		
		Odronextamab	13,0 – 26,1 × in Erhaltungstherapie	13,0 – 26,1
		Infusion (EBM-Ziffer 02101)	13,0 – 26,1 × in Erhaltungstherapie	13,0 – 26,1
		a: Zugelassen nach ≥ 1 Vortherapie b: Zugelassen nach ≥ 2 Vortherapien c: Zugelassen nach ≥ 3 Vortherapien EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: Intravenös; R ² : Lenalidomid + Rituximab; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 wurden die Fachinformation zu Epcoritamab, Lenalidomid und Rituximab herangezogen (1-3). Die Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer wurden Tabelle 3-13 entnommen.

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.

Für die Behandlung mit Epcoritamab wird für alle Patienten im 1. Zyklus eine Prämedikation zur Prophylaxe gegen ein Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, 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. 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 (1). Zusätzlich wird sowohl vor jeder wöchentlichen Gabe von Epcoritamab in Zyklus 1 ein H1-Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein äquivalenter Wirkstoff) und Paracetamol (650 – 1.000 mg oral) gegeben (1). Auch vor jeder Rituximab-Gabe wird eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum empfohlen (3). Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten wurde als Antihistaminikum der Wirkstoff Dimetinden herangezogen. Gemäß Fachinformation wird dieser in einer Dosierung von 0,1 mg/kg intravenös verabreicht (15). Darüber hinaus wird sowohl vor jeder wöchentlichen Gabe von Epcoritamab in Zyklus 1 als auch bei Rituximab-Gabe eine Prämedikation mit Paracetamol als Analgetikum/Antipyretikum empfohlen, bei Epcoritamab in einer Dosierung von 650 – 1.000 mg und bei Rituximab in einer Dosierung von 500 – 1.000 mg (1, 3). Die Kosten für Paracetamol werden entsprechend als Spanne von 500 – 1.000 mg dargestellt, 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. 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 (3). Die entsprechende Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffer zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten ergibt sich aus der Infusionsdauer (16).

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 HBV durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den HBsAg-Status und den HBcAb-Status beinhalten. Bei einer Therapie mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab wird vor jeder Rituximab-Gabe eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum empfohlen (3). Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten 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 (15). Zudem wurde Paracetamol als Analgetikum/Antipyretikum für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen. Dabei wurden die Kosten für die in der Fachinformation angegebenen Spanne von 500 – 1.000 mg berechnet (3). 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 (3). Die entsprechende EBM-Ziffer zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten ergibt sich aus der Infusionsdauer (16).

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 (4, 5). Die EBM-Ziffern, welche zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen wurden, ergeben sich aus den jeweiligen Infusionsdauern (16).

Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab (R²)

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. Bei einer Therapie mit Lenalidomid in Kombination mit Rituximab wird vor jeder Rituximab-Gabe eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum empfohlen (3). Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten der 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 (15). Zudem wurde Paracetamol als Analgetikum/Antipyretikum für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen. Dabei wurden die Kosten für die in der Fachinformation angegebenen Spanne von 500 – 1.000 mg berechnet (3). Außerdem wurde die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern für sämtliche Tafasitamab- und Rituximab-Gaben berechnet. Da beide Wirkstoffe nur unter engmaschiger Überwachung durch erfahrenes medizinisches Fachpersonal verabreicht werden soll, wurde die Beobachtung und Betreuung unter parenteralen Behandlungen berechnet (3, 6). Die entsprechende EBM-Ziffer zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten ergibt sich aus der Infusionsdauer (16).

Epcoritamab

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 (1). Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten wurde als Antihistaminikum der Wirkstoff Dimetinden herangezogen. Gemäß Fachinformation wird dieser in einer Dosierung von 0,1 mg/kg intravenös verabreicht (15). Die

Kosten für Paracetamol werden als Spanne von 500 – 1.000 mg dargestellt, 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.

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 (7). Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten wird als Antihistaminikum der Wirkstoff Dimetinden herangezogen und für Paracetamol die gemäß Fachinformation relevante Spanne von 500 – 1.000 mg dargestellt. 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 (7, 16).

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 drei Tage hinweg (8). Die Verabreichung von Cyclophosphamid sollte nur unter Aufsicht durch erfahrene Ärzte erfolgen (17). Die EBM-Ziffern, die zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen wurden, ergeben sich aus der Dauer der Infusion (16).

Lisocabtagen maraleucel

Gemäß Fachinformation hat vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Lisocabtagen maraleucel ein Screening auf HBV, HCV und HIV zu erfolgen. Bei der Anwendung von Lisocabtagen maraleucel 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 (300 mg/m² intravenös) über drei Tage hinweg (9). Die Verabreichung von Cyclophosphamid sollte nur unter Aufsicht durch erfahrene Ärzte erfolgen (17). Die zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogenen EBM-Ziffern ergeben sich aus der Dauer der Infusion (16).

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/m^2 intravenös) und Cyclophosphamid (500 mg/m^2 intravenös) über drei Tage hinweg (10). Die Verabreichung von Cyclophosphamid sollte nur unter Aufsicht durch erfahrene Ärzte erfolgen (17). Die zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogenen EBM-Ziffern ergeben sich aus der Dauer der Infusion (16).

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 HBcAb-Status beinhalten (5, 11). Zudem soll die Infusion mit Obinutuzumab nur unter Überwachung durch einen erfahrenen Arzt durchgeführt werden (5). Die EBM-Ziffern, die zur Berechnung der dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen wurden, ergeben sich aus der Dauer der Infusion (16).

Odronextamab

Gemäß Fachinformation ist vor und nach der Behandlung mit Odronextamab in den ersten beiden Zyklen eine Prä- und Postmedikation notwendig (12).

Die orale Einnahme von Dexamethason 10 mg (oder Äquivalent) soll im ersten Zyklus an Tag 1, 8 und 15 sowie im zweiten Zyklus an Tag 1, 12 – 24 Stunden vor der Infusion mit Odronextamab erfolgen. An Tag 8 des zweiten Zyklus soll 10 mg Dexamethason intravenös 1 – 3 Stunden vor der Infusion gegeben werden. Zudem soll an denselben Tagen 20 mg intravenöses Dexamethason 1 – 3 Stunden vor der Infusion mit Odronextamab verabreicht werden. An Tag 8 des zweiten Zyklus soll 10 mg Dexamethason intravenös 1 – 3 Stunden vor der Infusion gegeben werden. Außerdem soll Dexamethason 10 mg (oder Äquivalent) im ersten Zyklus an Tag 3, 10 und 17 sowie im zweiten Zyklus an Tag 2, 24 Stunden nach der Infusion mit Odronextamab oral verabreicht werden. Die Prämedikation mit einem Antihistaminikum (Diphenhydramin 25 mg oder Äquivalent) soll in dem ersten Zyklus an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16, sowie in dem zweiten Zyklus an Tag 1 und 8 oral 30 bis 60 Minuten vor der Infusion mit Odronextamab erfolgen (12). Als Antihistaminikum wird der Wirkstoff Dimetinden herangezogen. Gemäß Fachinformation wird dieser in einer Dosierung von $0,1 \text{ mg/kg}$ intravenös verabreicht (15). Außerdem soll eine Prämedikation mit Paracetamol in dem ersten Zyklus an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 und in dem zweiten Zyklus an Tag 1 und 8 oral 30 bis 60 Minuten vor der Infusion mit Odronextamab verabreicht werden (12). Die Kosten für Paracetamol werden als Spanne von $500 - 1.000 \text{ mg}$ dargestellt, da für die in der Fachinformation von Odronextamab aufgeführte untere Grenze der Dosierung von 650 mg keine geeigneten Wirkstärken von Paracetamol auf dem deutschen Markt verfügbar sind. Zudem soll die Infusion mit Odronextamab nur unter Überwachung durch einen erfahrenen Arzt durchgeführt werden (12). Die EBM-Ziffern, die zur Berechnung der dadurch

entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen wurden, ergeben sich aus der Dauer der Infusion (16).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (R²)	
<i>Prämedikation Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (R²)</i>	
Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)	0,99 €
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	7,02 €
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,28 € – 0,30 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (R²)</i>	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510)	56,44 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
Lenalidomid + Rituximab (R²)^a	
<i>Prämedikation Lenalidomid + Rituximab (R²)</i>	
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	7,02 €
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,28 € – 0,30 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen R²</i>	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510)	56,44 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
Bendamustin + Obinutuzumab^a	
<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)	21,02 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511)	111,10 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab (R²)	
<i>Prämedikation Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab (R²)</i>	
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	7,02 €
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,28 € – 0,30 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen R²</i>	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510)	56,44 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
Epcoritamab^b	
<i>Prämedikation Epcoritamab</i>	
Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)	0,99 €
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	7,02 €
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,28 € – 0,30 €
Mosunetuzumab^b	
<i>Prämedikation Mosunetuzumab</i>	
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg i.v.)	7,02 €
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,28 € – 0,30 €
Dexamethason (20 mg)	7,58 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Mosunetuzumab</i>	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511)	111,10 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01510)	56,44 €
Tisagenlecleucel^b	
<i>Vorbehandlung Tisagenlecleucel</i>	
Cyclophosphamid (250 mg/m ² i.v.)	20,42 €
Fludarabin (25 mg/m ² i.v.)	111,68 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Tisagenlecleucel</i>	
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	21,02 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,02 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIVp24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,09 €
Lisocabtagen maraleucel^b	
<i>Vorbehandlung Lisocabtagen maraleucel</i>	
Cyclophosphamid (300 mg/m ² i.v.)	24,92 €
Fludarabin (30 mg/m ² i.v.)	223,36 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Lisocabtagen maraleucel</i>	
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	21,02 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,02 €
HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIVp24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,09 €
Axicabtagen-Ciloleucel^c	
<i>Vorbehandlung Axicabtagen-Ciloleucel</i>	
Cyclophosphamid (500 mg/m ² i.v.)	24,92 €
Fludarabin (30 mg/m ² i.v.)	223,36 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Axicabtagen-Ciloleucel</i>	
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	21,02 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,02 €
HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIVp24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,09 €
Zanubrutinib + Obinutuzumab^b	
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Zanubrutinib + Obinutuzumab</i>	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511)	111,10 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
Odronextamab^b	
<i>Prämedikation Odronextamab</i>	
Dexamethason (10 mg oral)	3,81 €
Dexamethason (10 mg i.v.)	4,55 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Dexamethason (20 mg i.v.)	7,58 €
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	7,02 €
Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	0,28 € – 0,30 €
<i>Zusätzliche sonstige GKV-Leistungen Odronextamab</i>	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 01511)	111,10 €
Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02101)	21,02 €
a: Zugelassen nach ≥ 1 Vortherapie b: Zugelassen nach ≥ 2 Vortherapien c: Zugelassen nach ≥ 3 Vortherapien EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: Intravenös; R ² : Lenalidomid + Rituximab	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-18: 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 + Lenalidomid + Rituximab (R²)</i>			
Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)			0,99 €
PREDNISOLON PUREN 20 mg Tabletten			
100 × 20 mg 21,62 € ^b	19,85 € (21,62 € – 1,77 €)	0,20 €	
Dimetinden (0,1 mg/kg)			7,02 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslg.			
5 × 4 mg 26,24 €	17,55 € (26,24 € – 6,92 € – 1,77 €)	3,51 €	
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)			0,28 € – 0,30 €
PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^b	2,81 € (2,96 € – 0,15 €)	0,28 €	
PARACETAMOL-ratiopharm 1.000 mg Tabletten			
10 × 1.000 mg 3,32 €	3,01 € (3,32 € – 0,14 € – 0,17 €)	0,30 €	

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
Prämedikation Lenalidomid + Rituximab (R ²)			
Dimetinden (0,1 mg/kg)			7,02 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslsg.			
5 × 4 mg 26,24 €	17,55 € (26,24 € – 6,92 € – 1,77 €)	3,51 €	
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)			0,28 € – 0,30 €
PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^b	2,81 € (2,96 € – 0,15 €)	0,28 €	
PARACETAMOL-ratiopharm 1.000 mg Tabletten			
10 × 1.000 mg 3,32 €	3,01 € (3,32 € – 0,14 € - 0,17 €)	0,30 €	
Prämedikation Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²)			
Dimetinden (0,1 mg/kg)			7,02 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslsg.			
5 × 4 mg 26,24 €	17,55 € (26,24 € – 6,92 € – 1,77 €)	3,51 €	
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)			0,28 € – 0,30 €
PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^b	2,81 € (2,96 € – 0,15 €)	0,28 €	
PARACETAMOL-ratiopharm 1.000 mg Tabletten			
10 × 1.000 mg 3,32 €	3,01 € (3,32 € – 0,14 € – 0,17 €)	0,30 €	
Prämedikation Epcoritamab			
Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)			0,99 €
PREDNISOLON PUREN 20 mg Tabletten			
100 × 20 mg 21,62 € ^b	19,85 € (21,62 € – 1,77 €)	0,20 €	
Dimetinden (0,1 mg/kg)			7,02 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslsg.			
5 × 4 mg 26,24 €	17,55 € (26,24 € – 6,92 € – 1,77 €)	3,51 €	
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)			0,28 € – 0,30 €
PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^b	2,81 € (2,96 € – 0,15 €)	0,28 €	

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
PARACETAMOL-ratiopharm 1.000 mg Tabletten			
10 × 1.000 mg 3,32 €	3,01 € (3,32 € – 0,14 € – 0,17 €)	0,30 €	
<i>Prämedikation Mosunetuzumab</i>			
Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)			7,02 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung			
5 × 4 mg 26,24 €	17,55 € (26,24 € – 6,92 € – 1,77 €)	3,51 €	
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)			0,28 € – 0,30 €
PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^b	2,81 € (2,96 € – 0,15 €)	0,28 €	
PARACETAMOL-ratiopharm 1.000 mg Tabletten			
10 × 1.000 mg 3,32 €	3,01 € (3,32 € – 0,14 € – 0,17 €)	0,30 €	
Dexamethason (20 mg)			7,58 €
DEXA-RATIOPHARM 4 mg Injektionslösung Ampullen			
10 × 4 mg 16,92 € ^b	15,15 € (16,92 € – 1,77 €)	1,52 €	
<i>Vorbehandlung Tisagenlecleucel</i>			20,42 €
Cyclophosphamid (250 mg/m ²)			
ENDOXAN 500 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg.			
1 × 500 mg 23,76 €	20,42 € (23,76 € – 1,57 € – 1,77 €)	20,42 €	
Fludarabin (25 mg/m ²)			111,68 €
FLUDARABINPHOSPHAT GRY 25 mg/ml K.z.H.Inj.o.Inf.L.			
1 × 50 mg 118,54 €	111,68 € (118,54 € – 5,09 € – 1,77 €)	111,68 €	
<i>Vorbehandlung Lisocabtagen maraleucel</i>			24,92 €
Cyclophosphamid (300 mg/m ²)			
ENDOXAN 500 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg.			
6 × 500 mg 85,98 €	74,76 € (85,98 € – 9,45 € – 1,77 €)	12,46	
Fludarabin (30 mg/m ²)			223,36 €
FLUDARABINPHOSPHAT GRY 25 mg/ml K.z.H.Inj.o.Inf.L.			
1 × 50 mg 118,54 €	111,68 € (118,54 € – 5,09 € – 1,77 €)	111,68 €	

Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a	Kosten pro Einheit	Kosten pro Leistung
Vorbehandlung Axicabtagen-Ciloleucel			
Cyclophosphamid (500 mg/m²)			24,92 €
ENDOXAN 500 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg.			
6 × 500 mg 85,98 €	74,76 € (85,98 € – 9,45 € – 1,77 €)	12,46	
Fludarabin (30 mg/m²)			223,36 €
FLUDARABINPHOSPHAT GRY 25 mg/ml K.z.H.Inj.o.Inf.L.			
1 × 50 mg 118,54 €	111,68 € (118,54 € – 5,09 € – 1,77 €)	111,68 €	
Prämedikation Odronextamab			
Dexamethason (10 mg oral)			3,81 €
FORTECORTIN 2 mg Tabletten			
20 × 2 mg 17,01 € ^b	15,24 € (17,01 € – 1,77 €)	0,76 €	
Dexamethason (10 mg i.v.)			4,55 €
DEXA-ALLVORAN 4 mg Injektionslösung			
10 × 4 mg 16,92 € ^b	15,15 € (16,92 € – 1,77 €)	1,52 €	
Dexamethason (20 mg i.v.)			7,58 €
DEXA-RATIOPHARM 4 mg Injektionslösung Ampullen			
10 × 4 mg 16,92 € ^b	15,15 € (16,92 € – 1,77 €)	1,52 €	
Dimetinden (0,1 mg/kg)			7,02 €
HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslsg.			
5 × 4 mg 26,24 €	17,55 € (26,24 € – 6,92 € – 1,77 €)	3,51 €	
Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)			0,28 € – 0,30 €
PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten			
10 × 500 mg 2,96 € ^b	2,81 € (2,96 € – 0,15 €)	0,28 €	
PARACETAMOL-ratiopharm 1.000 mg Tabletten			
10 × 1.000 mg 3,32 €	3,01 € (3,32 € – 0,14 € – 0,17 €)	0,30 €	
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; R ² : Lenalidomid + Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2026)			

Die Herleitung der Kosten für die Prämedikation des zu bewertenden Arzneimittels sowie der ZVT-Optionen sind in Tabelle 3-18 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 15. Mai 2026) 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 (18). Die sonstigen zusätzlichen GKV-Leistungen und die dafür anfallenden Kosten sind für die jeweiligen ZVT-Optionen in Tabelle 3-17 mit aufgelistet und ergeben sich auch aus dem aktuellen EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (16).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²)	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
		<i>Prämedikation</i>	
		Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)	19,85 €
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	70,20 €
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	2,81 € – 3,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion</i>	
		Rituximab	800,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 01510)	451,52 €
		Gesamt	1.354,87 € – 1.355,06 €
ZVT			
Lenalidomid + Rituximab (R ²) ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
		Prämedikation	
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	70,20 €
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	2,81 € – 3,01 €
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion</i>	
		Rituximab	800,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 01510)	451,52 €
		Gesamt	1.335,02 € – 1.335,22 €
Bendamustin + Obinutuzumab ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
		<i>Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) und Infusion</i>	
		Bendamustin	1.200,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 02101)	126,12 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion – 1. Jahr</i>	
		Obinutuzumab	1.120,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 01511)	1.244,32 €
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion – Folgejahr(e)</i>	
		Obinutuzumab	600,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 01511)	666,60 €
		Gesamt 1. Jahr	3.700,93 €
		Gesamt Folgejahr(e)	1.266,60 €
Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²) ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
		<i>Prämedikation</i>	
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	70,20 €
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	2,81 € – 3,01 €
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion</i>	
		Tafasitamab	3.000,00 €
		Rituximab	800,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 01510)	1.693,20 €
		Gesamt	5.576,70 € – 5.576,90 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Epcoritamab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>Prämedikation 1. Jahr</i>	
		Prednisolon (100 mg oral oder i.v.)	19,85 €
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	35,10 €
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	2,81 € – 3,01 €
		<i>Folgejahr(e)</i>	
		Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	
		Gesamt	57,76 € – 57,96 €
Mosunetuzumab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>Prämedikation</i>	
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	35,10 €
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	2,81 € – 3,01 €
		Corticosteroide: Dexamethason (20 mg i.v.)	30,30 €
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion</i>	
		Mosunetuzumab (Zyklen 1 und 2)	400,00 €
		Infusion (Zyklus 1 [EBM-Ziffer 01511] und 2 [EBM-Ziffer 01510])	389,74 €
		Mosunetuzumab (Zyklen 3 – 8)	600,00 €
		ODER Mosunetuzumab (Zyklen 3 – 17)	1.500,00 €
		Infusion (Zyklen 3 – 8 [EBM-Ziffer 01510])	338,64 €
		ODER Infusion (Zyklen 3 – 17 [EBM-Ziffer 01510])	846,60 €
		Gesamt	1.796,59 € – 3.204,75 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Tisagenlecleucel ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
		Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,02 €
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIV-p24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,09 €
		<i>Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)</i>	
		Cyclophosphamid (250 mg/m ² i.v.)	61,26 €
		Fludarabin (25 mg/m ² i.v.)	335,04 €
		<i>Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) und Infusion</i>	
		Cyclophosphamid	300,00 €
		Fludarabin	300,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 02101)	63,06 €
		Gesamt	1.082,96 €
Lisocabtagen maraleucel ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
		Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,02 €
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIV-p24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,09 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		<i>Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)</i>	
		Cyclophosphamid (300 mg/m ² i.v.)	74,76 €
		Fludarabin (30 mg/m ² i.v.)	670,08 €
		<i>Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) und Infusion</i>	
		Cyclophosphamid	300,00 €
		Fludarabin	300,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 02101)	63,06 €
		Gesamt	1.431,50 €
Axicabtagen-Ciloleucel ^c	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
		Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,02 €
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIV-p24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,09 €
		<i>Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)</i>	
		Cyclophosphamid (500 mg/m ² i.v.)	74,76 €
		Fludarabin (30 mg/m ² i.v.)	670,08 €
		<i>Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe) und Infusion</i>	
		Cyclophosphamid	300,00 €
		Fludarabin	300,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 02101)	63,06 €
		Gesamt	1.431,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zanubrutinib + Obinutuzumab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	Hepatitis-B Oberflächen-antigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,06 €
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,43 €
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion – 1. Jahr</i>	
		Obinutuzumab	1.120,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 01511)	1.244,32 €
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion – Folgejahr(e)</i>	
		Obinutuzumab	600,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 01511)	666,60 €
		Gesamt 1. Jahr	2.374,81 €
		Gesamt Folgejahr(e)	1.266,60 €
Odronextamab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>Prämedikation</i>	
		Corticosteroide: Dexamethason 10 mg oral	30,48 €
		Corticosteroide: Dexamethason 10 mg i.v.	15,15 €
		Corticosteroide: Dexamethason 20 mg i.v.	60,60 €
		Antihistaminikum: Dimetinden (0,1 mg/kg)	70,20 €
		Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (500 – 1.000 mg oral)	2,81 € – 3,00 €
		<i>Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion – 1. Jahr</i>	
		Odronextamab	3.430,00 € – 3.460,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 01511)	1.666,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Infusion (EBM-Ziffer 02101)	405,65 € – 411,99 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) und Infusion – 2. Jahr	
		Odronextamab	1.300,00 € – 2.610,00 €
		Infusion (EBM-Ziffer 02101)	273,26 € – 548,62 €
		Gesamt 1. Jahr	5.681,43 € – 5.717,92 €
		Gesamt 2. Jahr	1.573,26 € – 3.158,62 €
Hinweis: Bei einer begrenzten Therapiedauer erfolgt die Berechnung auf Basis der Packung und nicht anteilig der benötigten Einheiten.			
a: Zugelassen nach ≥ 1 Vortherapie			
b: Zugelassen nach ≥ 2 Vortherapien			
c: Zugelassen nach ≥ 3 Vortherapien			
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i.v.: Intravenös; R ² : Lenalidomid + Rituximab r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: 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 beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²)	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	111.779,08 €	554,87 € – 555,06 €	800,00 €	113.133,95 € – 113.134,14 €
ZVT					
Lenalidomid + Rituximab (R ²) ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	22.176,61 €	535,02 € – 535,22 €	800,00 €	23.511,63 € – 23.511,83 €
Bendamustin + Obinutuzumab ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>1. Jahr</i>			
		34.142,11 €	1.380,93 €	2.320,00 €	37.843,04 €
		<i>Folgejahr(e)</i>			
		14.996,82 €	666,60 €	600,00 €	16.263,42 €
Tafasitamab + Lenalidomid + Rituximab (R ²) ^a	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	114.741,61 €	1.776,70 € – 1.776,90 €	3.800,00 €	120.318,31 € – 120.318,51 €
Epcoritamab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>1. Jahr</i>			
		123.949,37 €	57,76 € – 57,96 €	-	124.007,13 € – 124.007,33 €
		<i>Folgejahr(e)</i>			
		63.787,10 €	-	-	63.787,10 €
Mosunetuzumab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	73.882,75 € – 139.676,71 €	796,59 € – 1.304,75 €	1.000,00 € – 1.900,00 €	75.679,34 € – 142.881,46 €
Tisagenlecleucel ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	239.000,00 €	482,96 €	600,00 €	240.082,96 €
Lisocabtagen-maraleucel ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	224.500,00 €	831,50 €	600,00 €	225.931,50 €
Axicabtagen-Ciloleucel ^c	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	225.292,93 €	831,50 €	600,00 €	226.724,43 €
Zanubrutinib + Obinutuzumab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	<i>1. Jahr</i>			
		94.637,59 €	1.254,81 €	1.120,00 €	97.012,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
		Folgejahr(e)			
		81.640,35 €	666,60 €	600,00 €	82.906,95 €
Odronextamab ^b	Erwachsene Patienten mit einem r/r FL	1. Jahr			
		181.830,74 € - 184.104,02 €	2.251,43 € – 2.257,92 €	3.430,00 € – 3.460,00 €	187.512,17 € – 189.821,94 €
		Folgejahr(e)			
		98.508,80 € – 197.775,36 €	273,26 € – 548,62 €	1.300,00 € – 2.610,00 €	100.082,06 € - 200.933,98 €
a: Zugelassen nach ≥ 1 Vortherapie b: Zugelassen nach ≥ 2 Vortherapien c: Zugelassen nach ≥ 3 Vortherapien FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R ² : Lenalidomid + Rituximab; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, 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. 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 Kombination mit R² in Frage kommen würde, entspricht der Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation (Patienten mit einem r/r FL) und wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 858 – 2.071 geschätzt. Die Wahl der Therapie erfolgt für diese Patienten unter Berücksichtigung von individuellen Faktoren. Aufgrund des dynamischen Marktumfeldes kann der Versorgungsanteil von Epcoritamab in Kombination mit R² 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 (1).

Therapieabbrüche

Daten der Phase-III-Zulassungsstudie EPCORE FL-1 ist zu entnehmen, dass Abbrüche einer Therapie mit Epcoritamab vorrangig auf unerwünschte Ereignisse (8,2 %) bzw. einer Progression der Erkrankung (6,2 %) zurückzuführen sind (siehe Modul 4).

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 in Kombination mit R² erhalten werden. Eine Berechnung der Jahrestherapiekosten unter Heranziehen aller Patienten in der Zielpopulation von Epcoritamab in Kombination mit R² 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 3.3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, 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 15. Mai 2026) und dem EBM (Online-Version) entnommen. Zur Berechnung des Verbrauchs abhängig von KOF bzw. Körpergewicht wurde eine KOF von 1,92 m² (Mikrozensus 2025) und ein Durchschnittsgewicht von 78,3 kg herangezogen (13).

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Microsoft Excel (19).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tepkinly® (Epcoritamab). Stand: Juli 2026.
2. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln. Stand der Information: März 2024.
3. Reddy Holding GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Itruxredi. Stand der Information: Juli 2025.
4. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: April 2024.
5. Roche Pharma AG. Fachinformation Gazyvaro®. Stand der Information: Dezember 2025.
6. Incyte Biosciences Distribution B. V. Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittels - MINJUVI® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2025.
7. Roche Pharma AG. Fachinformation Lunsumio® 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung / 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2025.
8. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand der Information: September 2025.
9. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion. Stand der Information: November 2025.
10. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta®. Stand der Information: November 2025.
11. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 160 mg Hartkapseln. Stand der Information: Oktober 2025.
12. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ordspono® 2 mg, 80 mg und 320 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juli 2025.

13. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2026. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 19.05.2026]
14. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist (Arzneimittelpreisverordnung – AMPPreisV). 2023. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPPreisV.pdf>. [Zugriff am: 19.05.2026]
15. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar 2018.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 2. Quartal 2026.
17. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: April 2024.
18. 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: 19.05.2026]
19. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Preiskalkulation Dossier Epcoritamab in Kombination mit R² in der Indikation r/r FL (Stand Lauer-Taxe: 15.05.2026). 2026.

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 in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

Tepkinly ist in 28-tägigen Zyklen über insgesamt 12 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt, zu verabreichen.

Tabelle 3-21: Dreistufiges Aufdosierungsschema von Tepkinly in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab für Patienten mit follikulärem Lymphom

Dosierungsschema	Behandlungszyklus	Tage	Epcoritamab-Dosis (mg)
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)
	Zyklus 2 und 3	1, 8, 15 und 22	48 mg
Alle 4 Wochen	Zyklus 4 bis 12	1	48 mg

Tepkinly ist in Kombination mit Lenalidomid 20 mg oral einmal täglich (von Tag 1 bis Tag 21) in Zyklus 1–12 und Rituximab 375 mg/m² intravenös wöchentlich in Zyklus 1 (an Tag 1, 8, 15 und 22) sowie alle 4 Wochen in Zyklus 2–5 (an Tag 1) zu verabreichen.

Weitere Informationen sind den Fachinformationen zu Lenalidomid und Rituximab zu entnehmen.

Prämedikation und Prophylaxe

Einzelheiten zur empfohlenen Prämedikation bei Zytokinfreisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS) sind in Tabelle 3-22 dargestellt.

Tabelle 3-22: Epcoritamab-Prämedikation

Zyklus	Prämedikation erforderlich	Prämedikation^a	Verabreichung
Zyklus 1	alle Patienten	Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent Dexamethason ist das bevorzugte Corticosteroid zur CRS-Prophylaxe^c	30–120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab - und an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab in Zyklus 1
		- Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent - Paracetamol (650 bis 1 000 mg oral)	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 3b aufgetreten ist	Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent Dexamethason ist das bevorzugte Corticosteroid zur CRS-Prophylaxe^c	30–120 Minuten vor der nächsten Anwendung von Epcoritamab nach einem CRS-Ereignis des Grads 2 oder 3b - und an drei aufeinander folgenden Tagen nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein CRS jeglichen Grades auftritt
a: Die für die Kombinationspräparate verwendete Prämedikation kann nach Ermessen des behandelnden Arztes auch als Prämedikation für Epcoritamab dienen, sofern die verabreichten Dosen mindestens äquivalent sind. b: Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis des Grads 4 dauerhaft abgebrochen. c: Basierend auf der Optimierungsstudie GCT3013-01. CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom			

Weitere Informationen zu den jeweiligen Empfehlungen zur Prämedikation sind der Fachinformation zu Lenalidomid bzw. Rituximab zu entnehmen.

Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) und Herpes-Virus-Infektionen wird während der Behandlung mit Epcoritamab 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 Arzneimittel für 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab
- Gabe von 500 ml isotonischer intravenöser (IV) 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 tumour lysis syndrome*, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem harnsäuresenkenden Arzneimittel empfohlen.

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).

Dosisanpassungen und Behandlung von Nebenwirkungen

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

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 3-23 einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden.

Tabelle 3-23: Leitlinie für die CRS-Einstufung und -Behandlung

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab ^b
Grad 1 Fieber (Körpertemperatur $\geq 38^\circ\text{C}$)	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason^b kann angewendet werden Bei fortgeschrittenem Alter, hoher Tumorlast, zirkulierenden Tumorzellen, Antipyretika-refraktärem Fieber: eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d sollte erwogen werden Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, die Gabe von Tocilizumab^d in Erwägung ziehen Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-24	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen
Grad 2 - Fieber (Körpertemperatur $\geq 38^\circ\text{C}$) und - Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert und/oder - Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate^e mittels Nasenkanüle oder Blow-by erfordert	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason^b sollte erwogen werden Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d wird empfohlen Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: alternative Immunsuppressiva und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-24	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen
Grad 3 - Fieber (Körpertemperatur $\geq 38^\circ\text{C}$) und - Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert und/oder - Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate^f mittels Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason^c sollte angewendet werden Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d wird empfohlen Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: alternative Immunsuppressiva und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-24	Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen Falls ein CRS von Grad 3 länger als 72 Stunden andauert, sollte Epcoritamab abgesetzt werden. 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.

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab ^b
oder Venturi-Maske erfordert		
Grad 4 - Fieber (Körpertemperatur $\geq 38^\circ\text{C}$) und - Hypotonie, die ≥ 2 Vasopressoren erfordert (ausgenommen Vasopressin) und/oder - Hypoxie, die eine Überdruckbeatmung erfordert (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung)	Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason ^c sollte angewendet werden Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab ^d wird empfohlen Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: alternative Immunsuppressiva und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-24	Epcoritamab dauerhaft absetzen
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) h: Wenn Epcoritamab in Kombination zur Behandlung von rezidivierendem oder refraktärem FL verabreicht wird, ist das Aussetzen von Lenalidomid bis zum Abklingen des Ereignisses in Erwägung zu ziehen. ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP: Biphase Positive Airway Pressure; CPAP: Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck; CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom; FL: Follikuläres Lymphom; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom		

Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

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 6 einzuhalten.

Tabelle 3-24: Leitlinie für die ICANS-Einstufung und -Behandlung

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab ^b
Grad 1^a ICE-Score ^b 7–9 ^a oder eingetrübtes Bewusstsein ^a : spontan erweckbar	Behandlung mit Dexamethason ^c Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS: Antizytokintherapie nicht empfohlen	Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab ^g
	ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason^c • Alternative immunsupprimierende Therapie^d anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	
Grad 2a ICE-Score ^b 3–6 oder eingetrübtes Bewusstsein ^a : durch Ansprache erweckbar	Behandlung mit Dexamethason ^e Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam) Kein gleichzeitiges CRS: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason^e • Alternative immunsupprimierende Therapie^d anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen
Grad 3a ICE-Score ^b 0–2 oder eingetrübtes Bewusstsein ^a : nur durch taktile Reize erweckbar, oder Krampfanfälle ^a , entweder: • fokale oder generalisierte klinische Krampfanfälle, die rasch abklingen, oder • nicht konvulsive Krampfanfälle im Elektroenzephalogramm (EEG), die nach Intervention abklingen, oder erhöhter intrakranieller Druck: fokales/lokales Ödem ^a in der Neurobildgebung ^b	Behandlung mit Dexamethason ^f • 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: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: • Behandlung mit Dexamethason^f ○ Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1.000 mg/Tag einleiten • Alternative immunsupprimierende Therapie^d anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	Epcoritamab dauerhaft absetzen
Grad 4a ICE-Score ^{a,b} 0 oder eingetrübtes Bewusstsein ^a , entweder: • Patient ist nicht oder nur durch kräftige oder repetitive taktile Reize erweckbar oder	Behandlung mit Dexamethason ^f • 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: • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS:	Epcoritamab dauerhaft absetzen

Grad ^a	Empfohlene Therapie	Dosisanpassung von Epcoritamab ^g
• Stupor oder Koma oder Krampfanfälle^a, entweder: • lebensbedrohlicher längerer Krampfanfall (> 5 Minuten) - oder • repetitive klinische oder elektrische Krampfanfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zur Baseline - oder - Motorische Befunde^a: • tiefe fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese - oder - erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem^a, mit Anzeichen/Symptomen wie: • diffuses zerebrales Ödem in der Neurobildgebung - oder • Dezerebrations- oder Dekortikationshaltung - oder • Lähmung des VI. Hirnnervs - oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade	• Behandlung mit Dexamethason^f ○ Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1.000 mg/Tag einleiten • Alternative immunsupprimierende Therapie^d anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich	

a: ICANS-Einstufung gemäß konsentiertem ICANS-Grading-System der ASTCT. 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.

b: Wenn der Patient erweckbar und in der Lage ist, die Beurteilung hinsichtlich einer Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (immune effector cell-associated encephalopathy, 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.

c: Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 mg intravenös alle 12 Stunden verabreicht werden.

d: Alternativen sind Anakinra oder Siltuximab. Riegler L et al. (2019)

e: Dexamethason 10–20 mg intravenös alle 12 Stunden

f: Dexamethason 10–20 mg intravenös alle 6 Stunden

g: Wenn Epcoritamab in Kombination zur Behandlung von rezidivierendem oder refraktärem FL verabreicht wird, ist das Aussetzen von Lenalidomid bis zum Abklingen des Ereignisses in Erwägung zu ziehen.

ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom; FL: Follikuläres Lymphom; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; ICE: Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie

Tabelle 3-25: Empfohlene Dosisanpassungen bei anderen Nebenwirkungen

Nebenwirkung ¹	Schweregrad ¹	Vorgehen
Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Grad 1 - 4	• Behandlung mit Epcoritamab bei Patienten mit aktiver Infektion aussetzen, bis die Infektion abgeklungen ist • bei Grad 4 ein dauerhaftes Absetzen von Epcoritamab in Betracht ziehen
Neutropenie oder febrile Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	absolute Neutrophilenzahl (ANC) von $< 0,5 \times 10^9/l$	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ beträgt
Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation)	Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9/l$	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ beträgt
andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Grad 3 oder höher	Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Toxizität auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist
1 gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0		

Im Falle von febriler Neutropenie und rekurrenter Neutropenie Grad ≥ 3 ist die Gabe eines Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) in Betracht zu ziehen. Spezifische Anweisungen zu Dosisanpassungen bei Neutropenie sind der Fachinformation zu Lenalidomid zu entnehmen. Empfehlungen zur Bestimmung der Immunglobulinspiegel sind der Fachinformation zu Rituximab zu entnehmen.

Versäumte oder verzögerte Anwendung

Follikuläres Lymphom

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 zwei 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

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).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

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

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, sind Fälle eines CRS, das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, aufgetreten. 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 3-23). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, wurde über hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, berichtet. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom, das durch Fieber, Hautausschlag, Lymphadenopathie, Hepato- und/oder Splenomegalie und Zytopenien gekennzeichnet ist. HLH sollte in Betracht gezogen werden, wenn das Auftreten eines CRS atypisch oder langanhaltend ist. Die Patienten sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer HLH zu überwachen. Bei Verdacht auf HLH muss die Behandlung mit Epcoritamab für eine diagnostische Abklärung unterbrochen und die Behandlung der HLH eingeleitet werden. Wenn HLH bestätigt wird, muss Tepkinly abgesetzt werden.

Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines ICANS auf, einschließlich tödlicher Ereignisse. 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 eines ICANS ist eine Behandlung mit Corticosteroiden und nicht sedierenden Antikonvulsiva wie erforderlich einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Tabelle 3-24). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Epcoritamab kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei mit Epcoritamab behandelten Patienten schwere oder tödliche Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). 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.

Auch Hypogammaglobulinämie wurde bei Patienten berichtet, die Epcoritamab erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Immunglobulinspiegel (Ig-Spiegel) sollten vor und während der Behandlung überwacht werden. Die Patienten sollten gemäß den lokalen institutionellen Leitlinien behandelt werden, die Infektionsschutzmaßnahmen und antimikrobielle Prophylaxe einschließen.

Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), einschließlich tödlicher Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die mit Epcoritamab behandelt wurden und zuvor andere immunsuppressive Arzneimittel erhalten hatten. Wenn während der Epcoritamab-Therapie neurologische Symptome auftreten, die auf PML hinweisen, sollte die Behandlung mit Epcoritamab abgebrochen und geeignete diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS wurde bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 28,8 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 CYP450-Enzyme unterdrücken. Wenn bei Patienten, die mit CYP450-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. IgG1-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 IgGs 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit eines ICANS besteht bei Patienten, die Epcoritamab erhalten, das Risiko eines veränderten Bewusstseinsgrades (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Patienten sind 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).

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils******Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab***

Die Sicherheit von Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab wurde in der Studie M20-638 untersucht. Hierbei handelte es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie, in die Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach einer vorherigen Therapielinie aufgenommen wurden. Die Patienten erhielten Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (N = 243) oder Lenalidomid und Rituximab allein (N = 238).

Mit Ausnahme von CRS und ICANS stellen die nachfolgend und in Tabelle 9 aufgeführten Sicherheitsergebnisse den gesamten Sicherheitsdatensatz von 243 Patienten dar, die Epcoritamab gemäß dem zweistufigen oder empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten. Die für CRS und ICANS aufgeführten Daten beziehen sich auf die 133 Patienten, die Epcoritamab gemäß dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten.

Empfohlenes dreistufiges Aufdosierungsschema

In der Studie M20-638 trat ein CRS jeglichen Grads bei 26 % (35/133) der Patienten auf, die mit Epcoritamab nach dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen aufgrund eines CRS traten bei 12 % der Patienten auf, die Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten. Bei 11 % der Patienten kam es aufgrund von CRS zu Dosisverzögerungen (Unterbrechungen) von Epcoritamab. Ein ICANS trat bei 0,8 % der Patienten auf, wobei es sich um ein einzelnes Ereignis des Grads 1 handelte.

Gesamt-Sicherheitsdatensatz

Bei den 243 Patienten, die Epcoritamab nach dem zweistufigen Aufdosierungsschema oder dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten, waren die häufigsten (≥ 20 %) Nebenwirkungen Neutropenie, Ausschlag, Infektionen der oberen Atemwege, Ermüdung/Fatigue, Diarrhö, Reaktionen an der Injektionsstelle, Anämie, Obstipation, Thrombozytopenie, CRS, Hypogammaglobulinämie, COVID-19, Fieber und Pneumonie.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 44 % der Patienten auf, die Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten. Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, waren CRS, Pneumonie, COVID-19 und febrile Neutropenie.

Zum dauerhaften Absetzen von Epcoritamab aufgrund einer Nebenwirkung kam es bei 6,6 % der Patienten, die Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten. Nebenwirkungen, die bei mehr als 1 Patienten zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Epcoritamab führten, waren Pneumonie, COVID-19, Infektionen der oberen Atemwege und Neutropenie.

Bei 70 % der Patienten, die Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab erhielten, kam es aufgrund einer Nebenwirkung zu einer Verzögerung der Anwendung von Epcoritamab. Nebenwirkungen, die bei ≥ 5 % der Patienten zu Dosisverzögerungen von Epcoritamab führten, waren Neutropenie, Infektionen der oberen Atemwege, COVID-19, Pneumonie, Ausschlag und Thrombozytopenie.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die unter Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab auftraten, sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Die Nebenwirkungen von Epcoritamab aus klinischen Studien (Tabelle 3-26) sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt und anhand folgender Konvention gegliedert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-26: Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem FL, die mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden

Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung	Alle Grade	Grad 3–4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen der oberen Atemwege ^a	Sehr häufig	Häufig
COVID-19 ^b	Sehr häufig	Häufig [#]
Pneumonie ^c	Sehr häufig	Sehr häufig
Cytomegalievirus-Infektion ^d	Häufig	Häufig [#]
Herpesvirus-Infektion ^e	Häufig	Gelegentlich [#]
Pilzinfektion ^f	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie ^g	Sehr häufig	Sehr häufig
Anämie ^h	Sehr häufig	Häufig [#]
Thrombozytopenie ⁱ	Sehr häufig	Häufig
Lymphopenie ^j	Sehr häufig	Sehr häufig
Febrile Neutropenie	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokinfreisetzungssyndrom [‡]	Sehr häufig	
Hypogammaglobulinämie ^k	Sehr häufig	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen		
Schlaflosigkeit	Sehr häufig	
Erkrankungen des Nervensystems		
Neurologische Veränderungen ^l	Sehr häufig	
Kopfschmerzen	Sehr häufig	
Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom [‡]	Gelegentlich	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	Sehr häufig	Häufig [#]
Obstipation	Sehr häufig	Gelegentlich [#]
Übelkeit	Sehr häufig	
Mukositis ^m	Häufig	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag ⁿ	Sehr häufig	Sehr häufig [#]

Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Nebenwirkung	Alle Grade	Grad 3–4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ermüdung/Fatigue ^o	Sehr häufig	Häufig [#]
Reaktionen an der Injektionsstelle ^p	Sehr häufig	
Fieber	Sehr häufig	Gelegentlich [#]
Untersuchungen		
Kaliumgehalt im Blut vermindert ^q	Sehr häufig	Häufig [#]
Alaninaminotransferase erhöht	Sehr häufig	Häufig [#]
Aspartataminotransferase erhöht	Sehr häufig	Häufig [#]
§ Nebenwirkungen wurden anhand von CTCAE Version 5.0 eingestuft. ‡ CRS und ICANS wurden gemäß den ASTCT-Konsensuskriterien eingestuft (Lee et al., 2019). # Es traten nur Nebenwirkungen des Grads 3 auf. a: Infektionen der oberen Atemwege umfasst akute Sinusitis, Laryngitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus, Rhinitis, Rhinovirusinfektion, Sinusitis und Infektion der oberen Atemwege. b: COVID-19 umfasst COVID-19, COVID-19-Pneumonie, Coronavirus-Infektion und Coronavirus-Pneumonie. c: Pneumonie umfasst atypische Pneumonie, bronchopulmonale Aspergillose, Exazerbation der Bronchiektasie durch Infektion, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Pneumonie, Pneumonie durch Acinetobacter, Pneumonie durch Bakterien, Pneumonie durch Cytomegalievirus, Pneumonie durch Pilze, Haemophilus-Pneumonie, grippale Pneumonie, Pneumonie durch Legionella, Pneumonie durch Mykoplasmen, Pneumonie durch Parainfluenzavirus, Pneumonie durch Pneumokokken, Pneumonie durch Pseudomonas, Pneumonie durch Respiratory-Syncytial-Virus und virale Pneumonie. d: Cytomegalievirus-Infektion umfasst Cytomegalievirus-Chorioretinitis, Cytomegalievirus-Colitis, Cytomegalievirus-Infektion, Reaktivierung einer Cytomegalievirus-Infektion und Virämie durch Cytomegalievirus. e: Herpesvirus-Infektion umfasst kongenitale Herpes-simplex-Infektion, Herpes simplex, Herpes-simplex-Reaktivierung, Herpesvirus-Infektion, Herpes zoster, oralen Herpes und Varizella-Zoster-Virusinfektion. f: Pilzinfektion umfasst Candida-Infektion, orale Candidose, Haut-Candidose und vulvovaginale Candidose. g: Neutropenie umfasst Neutropenie und verringerte Neutrophilenzahl. h: Anämie umfasst Anämie und Serumferritin vermindert. i: Thrombozytopenie umfasst verminderte Thrombozytenzahl und Thrombozytopenie. j: Lymphopenie umfasst verminderte Lymphozytenzahl und Lymphopenie. k: Hypogammaglobulinämie umfasst Immunglobulin G im Blut erniedrigt, Hypogammaglobulinämie, Hypoglobulinämie und Immunglobuline erniedrigt. l: Neurologische Veränderungen umfassen Gleichgewichtsstörung, Gehirnnebel, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Aufmerksamkeitsstörung, Dysphonie, essentiellen Tremor, Hypakusis, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Tremor und Vertigo. m: Mukositis umfasst aphthöses Ulkus, Mundulzeration, Schleimhautinfektion, Schleimhautentzündung, Schmerzen im Oropharynx und Stomatitis. n: Ausschlag umfasst Ausschlag an der Applikationsstelle, Blase, Ausschlag an der Katheterstelle, Dermatitis, Erythem, Ausschlag, erythematösen Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag, pustulösen Ausschlag, Exfoliation der Haut, Hautreaktion, toxischer Hautausschlag und Urtikaria. o: Ermüdung/Fatigue umfasst Asthenie, Fatigue, Lethargie, Unwohlsein. p: Reaktionen an der Injektionsstelle umfasst Cellulitis an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Knoten an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle. q: Verminderter Kaliumgehalt im Blut umfasst Hypokaliämie. ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Zytokinfreisetzungssyndrom*Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

In der Studie M20-638 trat ein CRS jeglichen Grads bei 26 % (35/133) der Patienten auf, die mit Epcoritamab nach dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden. Die Inzidenz eines CRS des Grads 1 betrug 21 % (28/133) und die des Grads 2 lag bei 5,3 % (7/133). Zum Zeitpunkt der Analyse wurden keine CRS-Ereignisse des Grads ≥ 3 berichtet. Bei 10 % (13/133) der Patienten wurde ein rekurrentes CRS beobachtet. Die meisten CRS-Ereignisse (88 %) traten im Verlauf von Zyklus 1 auf. In Zyklus 1 trat ein CRS bei 6 % (8/133) der Patienten nach der Initialdosis (Zyklus 1 Tag 1) auf, bei 3,8 % (5/133) der Patienten nach der ersten Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 8), bei 2,3 % (3/132) der Patienten nach der zweiten Zwischendosis (Zyklus 1 Tag 15) und bei 19 % (25/132) der Patienten nach der ersten vollen Dosis (Zyklus 1 Tag 22). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS nach der letzten verabreichten Epcoritamab-Dosis über alle Dosierungen hinweg betrug 78 Stunden (Spannweite: 0,2 bis 12 Tage). Die mediane Dauer bis zum Auftreten des CRS nach der ersten vollen 48-mg-Dosis betrug 41 Stunden (Spannweite: 0,3 bis 12 Tage). Das CRS klang bei 100 % der Patienten wieder ab und die mediane Dauer der CRS-Ereignisse lag bei 2 Tagen (Spannweite: 0,1 bis 26 Tage).

*Immunzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom*Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

In der Studie M20-638 trat ein ICANS bei 0,8 % (1/133) der Patienten mit FL auf, die mit Epcoritamab nach dem empfohlenen dreistufigen Aufdosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden, wobei es sich um ein einzelnes Ereignis des Grads 1 handelte. Das ICANS trat nach der 48 mg-Dosis an Tag 22 von Zyklus 1 auf und klang innerhalb von 3 Tagen ab.

*Schwerwiegende Infektionen*Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

In der Studie M20-638 wurden bei 33 % (81/243) der Patienten mit FL, die mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden, schwerwiegende Infektionen, darunter opportunistische Infektionen, beobachtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie (10 %), COVID-19 (4,5 %) und COVID-19-Pneumonie (3,7 %). Die mediane Zeit vom Beginn der Behandlung mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (Zyklus 1 Tag 1) bis zum Auftreten der ersten schwerwiegenden Infektion betrug 91 Tage (Spannweite: 2 bis 418 Tage); die mediane Dauer betrug 13 Tage (Spannweite: 1 bis 123 Tage).

Neutropenie

Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

In der Studie M20-638 trat eine Neutropenie jeglichen Grads bei 74 % (180/243) der Patienten auf, darunter Ereignisse des Grads 3 bei 27 % (66/243) der Patienten und Ereignisse des Grads 4 bei 42 % (101/243) der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Neutropenie/verminderten Neutrophilenzahl betrug 57 Tage (Spannweite: 2 bis 377 Tage), und die mediane Dauer betrug 22 Tage (Spannweite: 3 bis 219 Tage). Von den 167 Patienten mit Neutropenie/verminderter Neutrophilenzahl des Grads 3–4 erhielten 87 % (146/167) G-CSF zur Behandlung dieser Ereignisse.

Tumorlysesyndrom

Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

In der Studie M20-638 trat bei einem (1) Patienten ein Labor-TLS auf. Das Ereignis trat an Tag 10 von Zyklus 1 auf und klang innerhalb von 6 Tagen ab. Ein klinisches TLS wurde bei Patienten mit FL, die mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden, nicht beobachtet.

Tumor-Flare-Reaktion

Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab

In der Studie M20-638 trat bei 1,2 % (3/243) der Patienten eine Tumor-Flare-Reaktion auf, die bei 0,8 % (2/243) der Patienten von Grad 2 und bei 0,4 % (1/243) der Patienten von Grad 3 war. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 8 Tage (Spannweite 7 bis 20 Tage) und die mediane Dauer betrug 7,5 Tage (Spannweite 3 bis 12 Tage).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

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

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 EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 (1).

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.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die folgenden Angaben wurden dem Risk Management Plan (RMP) entnommen (2).

Tabelle 3-27: Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
CRS	<u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • 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 <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung beinhalten Leitlinie zur CRS-Einstufung und –Behandlung <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u> • Verschreibungspflichtiges Medikament
ICANS	<u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • 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 <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung beinhalten Leitlinie zur ICANS-Einstufung und –Behandlung <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Schwerwiegende Infektion	<u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Abschnitt 4.4 der SmPC – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8 der SmPC – Nebenwirkungen <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u> • Keine <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Risiko einer Überdosierung durch Medikationsfehler	<u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.9 der SmPC – Überdosierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
	• Abschnitt 6.6 der SmPC – Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u> • Keine <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u> • Verschreibungspflichtiges Medikament
Langzeitsicherheit	<u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> • Keine <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u> • Keine <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u> • Verschreibungspflichtiges Medikament
CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom; ICANS: Immunzellassoziertes 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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 0 bis 0 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Informationen wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP zu Epcoritamab entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 0 bis 0 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tepkinly® (Epcoritamab). Stand: Juli 2026.
2. AbbVie Inc. (AbbVie). EU Risk Management Plan for Epcoritamab RMP Version Number 3.3.0. Stand: März 2026.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls 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 Prämedikation bei Zytokin-freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) sind in Tabelle 4 dargestellt. (Seite 4, Abschnitt 4.2)	ja
2.	Subkutane Injektion	Tepkinly wird subkutan angewendet. Es wird ausschließlich als subkutane Injektion verabreicht, vorzugsweise in den unteren Bauchbereich oder in den Oberschenkel. (Seite 12, 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 hydrierten Patienten angewendet werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (clinical tumor lysis syndrome, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem	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)
		harnsäuresenkenden Mittel empfohlen. (Seite 5, Abschnitt 4.2)	
4.	Überwachung auf Infusionsbedingte Reaktionen (CRS, ICANS)	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). (Seite 5, Abschnitt 4.2)	ja
5.	Management Nebenwirkungen	Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 5 einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden. (Seite 5, Abschnitt 4.2) 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 6 einzuhalten. (Seite 7, Abschnitt 4.2)	ja
CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom; CTLS: Klinisches Tumorlysesyndrom; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; PCP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist Juli 2026 (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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tepkinly® (Epcoritamab). Stand: Juli 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu

einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.