

Epcoritamab (follikuläres Lymphom, ab Zweitlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar consisting of 18 squares of various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans the width of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-84

Version: 1.0

Stand: 09.10.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2366

DOI: 10.60584/A26-84

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.07.2026

Interne Projektnummer

A26-84

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-84>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (follikuläres Lymphom, ab Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-84>.

Schlagwörter

Epcoritamab, Lenalidomid, Rituximab, Lymphom – Follikuläres, Nutzenbewertung, NCT05409066

Keywords

Epcoritamab, Lenalidomide, Rituximab, Lymphoma – Follicular, Benefit Assessment, NCT05409066

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

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

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Ivona Djuric
- Charlotte Guddat
- Philip Kranz
- Jaqueline Krüger
- Ulrike Lampert
- Snjezana Petzler
- Franziska Sende
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Epcoritamab wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Epcoritamab (in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.07.2026 übermittelt.

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den GBA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den GBA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.20
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.30
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.31
I 6 Literatur	I.34
I Anhang A Suchstrategien.....	I.36
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie EPCORE FL-1	I.37
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.42

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab	I.5
Tabelle 3: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab	I.16
Tabelle 5: Fehlende Angaben zur relevanten Teilpopulation der Studie EPCORE FL-1 – RCT, direkter Vergleich: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab vs. Lenalidomid + Rituximab	I.28
Tabelle 6: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.31
Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab vs. Lenalidomid + Rituximab	I.37
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab vs. Lenalidomid + Rituximab	I.39

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CD	Cluster of Differentiation
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EoT	End of Treatment (Ende der Behandlung)
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PFS	progressionsfreies Überleben
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.07.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (im Folgenden als Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom ^{b, c}		
1	nach 1 Linie einer systemischen Therapie ^d	individualisierte Therapie ^{e, f} unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^g ▪ CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^g ▪ CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^g ▪ Lenalidomid + Rituximab
2	nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^h	individualisierte Therapie ^{e, f} unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung ▪ Lenalidomid + Rituximab ▪ Mosunetuzumab ▪ Tisagenlecleucel ▪ Zanubrutinib + Obinutuzumab ▪ Lisocabtagen maraleucel und ▪ Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach 3 oder mehr systemischen Therapien)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA auf das rezidierte oder refraktäre follikuläre Lymphom der Grade 1 bis 3a. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) behandelt. Epcoritamab weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie auf. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß GBA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. d. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit einer jeweils geeigneten Chemoimmuntherapie behandelt wird. Eine autologe Stammzelltransplantation kann für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen und ist deshalb nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen. f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß GBA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. g. Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Gemäß GBA ist entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets nach einer Vortherapie im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung von Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. h. Für Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie wird gemäß GBA davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab nicht angezeigt ist. CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; o. Ä.: oder Ähnliches		

In der vorliegenden Bewertung werden folgende verkürzte Bezeichnungen zur Benennung der jeweiligen Patientenpopulation von Fragestellung 1 und Fragestellung 2 verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien

Der pU weicht von der Festlegung des GBA zur Unterscheidung der Patientengruppen nach der Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (1 Vortherapie vs. ≥ 2 Vortherapien) ab und bearbeitet in seinem Dossier lediglich 1 Fragestellung, die Patientinnen und Patienten mit 1 oder mehr Vortherapien umfasst. Ferner benennt der pU im Rahmen der individualisierten Therapie für die von ihm festgelegte Fragestellung weitere Therapieoptionen (z. B. Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab) als mögliche Vergleichstherapie und berücksichtigt hingegen die vom GBA benannten zulassungsüberschreitend eingesetzten Optionen (z. B. Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie) nicht.

Die fehlende Aufteilung der Patientengruppen nach der Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (1 Vortherapie vs. ≥ 2 Vortherapien) führt dazu, dass für beide vom GBA benannten Fragestellungen keine geeigneten Daten vorliegen. Die vom GBA abweichende zusätzliche Benennung bzw. Nichtbenennung von Therapieoptionen bleibt hingegen ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung, da der pU ausschließlich Daten gegenüber der sowohl von ihm als auch vom GBA benannten Therapieoption Lenalidomid + Rituximab vorgelegt hat. Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Da für keine der vom GBA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde die RCT EPCORE FL-1 zum Vergleich von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab mit Lenalidomid + Rituximab identifiziert, in die Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach ≥ 1 Vortherapie eingeschlossen wurden.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie EPCORE FL-1 sind für die Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet, da der pU keine geeigneten Auswertungen getrennt nach den Fragestellungen des GBA vorgelegt hat. Für beide Fragestellungen des GBA liegen somit keine

geeigneten Daten zum Vergleich von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Im Folgenden wird die RCT EPCORE FL-1 charakterisiert und die Eignung der Studie für die Beantwortung von Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie) und von Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien) sowie weitere Kritikpunkte beschrieben.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie EPCORE FL-1

Die Studie EPCORE FL-1 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab mit Lenalidomid + Rituximab. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem klassischem follikulärem Lymphom im Stadium II, III oder IV (früher Grad 1 bis 3a) ohne histologische Transformation zu einem aggressiven Lymphom und mit Cluster-of-Differentiation(CD)20+-Erkrankung eingeschlossen. Es mussten eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung nach ≥ 1 vorherigen systemischen Therapie (monoklonaler CD20-Antikörper in Kombination mit einer Chemotherapie) und ein Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 vorliegen. Darüber hinaus musste bei den Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers aufgrund von Symptomen und / oder der Krankheitslast die Notwendigkeit einer Einleitung einer Behandlung bestehen.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit Epcoritamab 48 mg + Lenalidomid + Rituximab (Arm A), Epcoritamab 24 mg + Lenalidomid + Rituximab (Arm B) oder Lenalidomid + Rituximab (Arm C) zugeteilt. Arm B (N = 61) ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant. Die Studienpopulation umfasst 243 Patientinnen und Patienten in Arm A und 245 Patientinnen und Patienten in Arm C. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 Jahre nach Beginn der Erstlinientherapie vs. Zweitlinie: > 2 Jahre nach Beginn der Erstlinientherapie vs. Dritt- oder höhere Therapielinie: < 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie vs. Dritt- oder höhere Therapielinie: ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie) und Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt).

Die Behandlung mit Lenalidomid + Rituximab erfolgte in Arm A und Arm C der Studie gemäß der jeweiligen Fachinformation. Die Behandlung mit Epcoritamab in Arm A der Studie erfolgte hingegen zu Studienbeginn nicht gemäß Fachinformation. Patientinnen und Patienten, die vor Protokoll-Version 2.0 vom 21.02.2023 eingeschlossen wurden, haben in Zyklus 3 48 mg Epcoritamab nur an Tag 1 und nicht wie laut Fachinformation vorgesehen auch an Tag 8, Tag 15 und Tag 22 erhalten. Zudem wurden Patientinnen und Patienten vor Protokoll-Version 3.0 vom 30.08.2023 mit Epcoritamab nach einem 2-stufigen Aufdosierungsschema (0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 48 mg an Tag 15 und Tag 22) statt nach dem empfohlenen 3-stufigen

Aufdosierungsschema (0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 3 mg an Tag 15 und 48 mg an Tag 22), jeweils in Kombination mit Lenalidomid + Rituximab, behandelt. Von den 243 in Arm A randomisierten Patientinnen und Patienten haben 133 (55 %) Epcoritamab nach dem zugelassenen 3-stufigen Aufdosierungsschema erhalten. Die von den Vorgaben der Fachinformation zu Epcoritamab genannten Abweichungen stellen die grundsätzliche Eignung der Studie EPCORE FL-1 jedoch nicht infrage.

Die beiden primären Endpunkte der Studie EPCORE FL-1 sind das beste Gesamtansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) und das progressionsfreie Überleben (PFS), jeweils nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission gemäß Lugano-Kriterien 2014. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Patientenpopulation der Studie EPCORE FL-1

In die RCT EPCORE FL-1 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Vortherapie eingeschlossen, 59 % hatten 1 Vortherapie und 41 % ≥ 2 Vortherapien erhalten. Somit enthält die Studie grundsätzlich jeweils eine Teilpopulation für die 2 Fragestellungen des GBA. Der pU legt mit dem Dossier jedoch nur vollständige Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie EPCORE FL-1 vor, geeignete Auswertungen getrennt nach den beiden Fragestellungen des GBA nach Anzahl der Vortherapien (1 Vortherapie vs. ≥ 2 Vortherapien) fehlen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Auswertungen sind für die Nutzenbewertung somit nicht geeignet.

In Anhang 4-G von Modul 4 A des Dossiers liegen zwar Subgruppenanalysen zum Merkmal Therapielinie (Zweitlinie vs. Dritt- oder höhere Therapielinie) vor, für die Bewertung der sich daraus ergebenden Teilpopulationen fehlen jedoch u. a. Angaben zu Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien gemäß Modulvorlagen des GBA. Zudem zeigen sich diskrepante Angaben zwischen dem Dossier und dem Studienbericht bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den dargestellten Subgruppen. Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass Angaben zur Anzahl der vorherigen systemischen Therapien erstmals zum Zeitpunkt der Screening-Visite (zwischen Tag -28 und Tag -1) erfasst und zum Zeitpunkt der Randomisierung (Zyklus 1, Tag 1) aktualisiert werden sollten. Während die Subgruppe jener Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie in Modul 4 A 157 vs. 159 Patientinnen und Patienten umfasst, werden dieser Subgruppe im Studienbericht 145 vs. 141 Patientinnen und Patienten zugeordnet (jeweils Intervention vs. Komparator). Diese Diskrepanz kommt dadurch zustande, dass die Aufteilung in die Subgruppen für das Dossier auf Basis von Angaben, die zur Screening-Visite (zwischen Tag -28 und Tag -1) erfasst wurden, erfolgte, für den Studienbericht dagegen eine Aufteilung auf Basis von Angaben zum Zeitpunkt der Randomisierung (Zyklus 1, Tag 1) gewählt wurde. Letztere Aufteilung war gemäß

Studienunterlagen für die Subgruppenanalysen der primären Endpunkte (bestes Gesamtansprechen und PFS) und der Sicherheitsendpunkte präspezifiziert. Für die vorliegende Bewertung wird die Aufteilung der Subgruppen anhand der Angaben zum Zeitpunkt der Randomisierung als maßgeblich erachtet.

Vergleichstherapie in der Studie EPCORE FL-1 bildet keine individualisierte Therapie ab

Der GBA hat für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands festgelegt.

- Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie) kommen als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie mehrere Kombinationen aus einem monoklonalen CD20-Antikörper (Rituximab oder Obinutuzumab) mit einer Chemotherapie oder die chemotherapiefreie Kombinationstherapie Lenalidomid + Rituximab infrage.
- Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien) werden Bendamustin oder Zanubrutinib, jeweils in Kombination Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab, der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab und die chimäre-Antigen-Rezeptor(CAR)-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel (letztere nach ≥ 3 systematischen Therapien) als Therapieoptionen im Rahmen einer individualisierten Therapie genannt.

Gemäß Hinweis des GBA sind die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen im Rahmen einer direkt vergleichenden Studie zu begründen.

In der Studie EPCORE FL-1 wurde als Vergleichstherapie ausschließlich eine Behandlung mit Lenalidomid + Rituximab eingesetzt. Da demnach keine Wahlmöglichkeit aus verschiedenen Therapieoptionen zur Verfügung stand, war eine individualisierte Therapieauswahl gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA grundsätzlich nicht möglich.

Im Folgenden wird geprüft, inwieweit Lenalidomid + Rituximab für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapieoption darstellt und ob sich ggf. Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

Eignung von Lenalidomid + Rituximab als Vergleichstherapie für eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie (Fragestellung 1)

Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren insgesamt 286 von 488 Patientinnen und Patienten (59 %) entsprechend Fragestellung 1 mit lediglich 1 Therapielinie vorbehandelt. Nahezu alle in die Studie EPCORE FL-1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (98 % der Gesamtpopulation) haben gemäß Einschlusskriterium ≥ 1 vorherige systemische Therapie mit

einem monoklonalen CD20-Antikörper (Rituximab oder Obinutuzumab) in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten.

Von den 286 Patientinnen und Patienten, die in der Studie EPCORE FL-1 zum Zeitpunkt der Randomisierung mit nur 1 Therapielinie vorbehandelt waren, wurden 116 (ca. 41 %) während der Erstlinientherapie oder binnen 2 Jahren nach Beginn der Erstlinientherapie progredient, 167 (ca. 58 %) nach > 2 Jahren. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere für erstgenannte Gruppe (Progress binnen 2 Jahren) die Kombinationstherapie Lenalidomid + Rituximab die individuell am besten geeignete Therapieoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung > 2 Jahre nach Erstlinientherapie lässt sich allerdings nicht hinreichend sicher ausschließen, dass gemäß Leitlinienempfehlungen eine andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasste Kombinationstherapie (d. h. eine der Chemoimmuntherapien) eine potenziell besser geeignete individuelle Behandlungsoption dargestellt hätte. Da jedoch der Einsatz von Chemoimmuntherapien (3 der 4 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA) bei Behandlung des rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphoms im deutschen Versorgungskontext zurückhaltend erfolgt, wird trotz der in der Studie EPCORE FL-1 fehlenden Auswahlmöglichkeit und der damit einhergehenden fehlenden Individualisierung der Therapie davon ausgegangen, dass mit dem Einsatz von Lenalidomid + Rituximab eine hinreichend adäquate Behandlung von Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie gewährleistet war.

Eignung von Lenalidomid + Rituximab als Vergleichstherapie für eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien (Fragestellung 2)

In der Studie EPCORE FL-1 waren zum Zeitpunkt der Randomisierung 202 von insgesamt 488 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (41 %) entsprechend Fragestellung 2 mit ≥ 2 Therapielinien vorbehandelt.

Bei 51 von 202 Patientinnen und Patienten (25 %) mit ≥ 2 Vortherapien zum Zeitpunkt der Randomisierung trat bereits binnen 6 Monaten nach Abschluss der letzten systemischen Therapie eine Progression der Erkrankung auf. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv innerhalb von 2 Jahren nach Abschluss der entsprechenden Therapie liegen für Fragestellung 2 nicht vor. Es ist jedoch anzunehmen, dass insgesamt ein relevanter Anteil der in die RCT EPCORE FL-1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv entwickelt hat.

In Fragestellung 2 enthält die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt eine im Vergleich zu Fragestellung 1 größere Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen Therapieoptionen. Grund hierfür ist die Erweiterung der individualisierten Therapie um weitere Wirkstoffklassen, die für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach 2 oder mehr Vortherapien zugelassen und laut Leitlinien empfohlen sind. Der Anteil von

Patientinnen und Patienten, für die die Kombinationstherapie Lenalidomid + Rituximab nach ≥ 2 Vortherapien die individuell am besten geeignete Therapie darstellt, lässt sich auf Basis der vorliegenden Informationen nicht beurteilen. Entsprechend der Leitlinienempfehlungen ist jedoch davon auszugehen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien, insbesondere für jene mit Frührezidiv, eine andere vom GBA benannte Therapieoption (z. B. CAR-T-Zelltherapie oder bispezifischer Antikörper) eine besser geeignete individuelle Option gewesen wäre. Ob in der Studie EPCORE FL-1 möglicherweise eine Teilpopulation mit ≥ 2 Vortherapien eingeschlossen wurde, für die Lenalidomid + Rituximab die individuell am besten geeignete Behandlungsoption darstellt, kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht beurteilt werden. Die Studie EPCORE FL-1 ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA für Fragestellung 2 nicht geeignet.

Zusammenfassung und Konsequenzen für die Bewertung

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass trotz alleinigem Einsatz von Lenalidomid + Rituximab im Vergleichsarm der RCT EPCORE FL-1 und einer damit einhergehenden fehlenden Individualisierung der Therapie eine hinreichend adäquate Behandlung von Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie (Patientenpopulation von Fragestellung 1) gewährleistet war. Die Teilpopulation der Studie EPCORE FL-1 mit 1 Vortherapie ist somit für die Nutzenbewertung relevant. Für Fragestellung 2 ermöglicht die Studie hingegen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die relevante Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie fehlen im Dossier allerdings vollumfänglich aufbereitete Angaben (gemäß den vom GBA bereitgestellten Modulvorlagen) zu Patientencharakteristika, Studienverlauf (umfasst Behandlungsdauer und endpunktbezogene Beobachtungsdauern), Folgetherapien und zu Rückläufen der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte. Zudem sind in Modul 4 A ausschließlich Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für diejenige Teilpopulation von Patientinnen und Patienten dargestellt, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite 1 Vortherapie hatten. Somit fehlen für die vorliegende Bewertung Ergebnisse auf Basis der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung für alle im Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachteten Endpunkte, inklusive Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Die vorliegenden Informationen und Auswertungen zur relevanten Teilpopulation sind somit unzureichend und für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom, die bereits mindestens 1 Linie einer systemischen Therapie erhalten

haben, liegen für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom ^{b, c}			
1	nach 1 Linie einer systemischen Therapie ^d	individualisierte Therapie ^{e, f} unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^g ▪ CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^g ▪ CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^g ▪ Lenalidomid + Rituximab	Zusatznutzen nicht belegt
2	nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^h	individualisierte Therapie ^{e, f} unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung ▪ Lenalidomid + Rituximab ▪ Mosunetuzumab ▪ Tisagenlecleucel ▪ Zanubrutinib + Obinutuzumab ▪ Lisocabtagen maraleucel und ▪ Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach 3 oder mehr systemischen Therapien)	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA auf das rezidierte oder refraktäre follikuläre Lymphom der Grade 1 bis 3a. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) behandelt. Epcoritamab weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie auf. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß GBA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. d. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit einer jeweils geeigneten Chemoimmuntherapie behandelt wird. Eine autologe Stammzelltransplantation kann für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen und ist deshalb nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen. f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß GBA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. g. Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Gemäß GBA ist entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets nach einer Vortherapie im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung von Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. h. Für Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie wird gemäß GBA davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab nicht angezeigt ist.			

Tabelle 3: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; o. Ä.: oder Ähnliches			

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab (im Folgenden als Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom ^{b, c}		
1	nach 1 Linie einer systemischen Therapie ^d	individualisierte Therapie ^{e, f} unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^g ▪ CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^g ▪ CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^g ▪ Lenalidomid + Rituximab
2	nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^h	individualisierte Therapie ^{e, f} unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung ▪ Lenalidomid + Rituximab ▪ Mosunetuzumab ▪ Tisagenlecleucel ▪ Zanubrutinib + Obinutuzumab ▪ Lisocabtagen maraleucel und ▪ Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach 3 oder mehr systemischen Therapien)

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA auf das rezidierte oder refraktäre follikuläre Lymphom der Grade 1 bis 3a. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) behandelt. Epcoritamab weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie auf. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß GBA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. d. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit einer jeweils geeigneten Chemoimmuntherapie behandelt wird. Eine autologe Stammzelltransplantation kann für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen und ist deshalb nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen. f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß GBA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. g. Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Gemäß GBA ist entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets nach einer Vortherapie im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung von Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. h. Für Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie wird gemäß GBA davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab nicht angezeigt ist. CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; o. Ä.: oder Ähnliches		

In der vorliegenden Bewertung werden folgende verkürzte Bezeichnungen zur Benennung der jeweiligen Patientenpopulation von Fragestellung 1 und Fragestellung 2 verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien

Der pU weicht von der Festlegung des GBA zur Unterscheidung der Patientengruppen nach der Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (1 Vortherapie vs. ≥ 2 Vortherapien) ab und bearbeitet in seinem Dossier lediglich 1 Fragestellung, die Patientinnen und Patienten mit 1 oder mehr Vortherapien umfasst. Dies begründet der pU in Modul 3 A des Dokuments damit, dass die vom GBA im letzten Beratungsgespräch (am 11.02.2026) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie mit Unterteilung des Anwendungsgebiets nach der Anzahl der vorherigen systemischen Therapien nicht der komplexen Therapieentscheidung entspreche, die beim rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom notwendig sei. Stattdessen müsse die Therapieentscheidung immer individualisiert erfolgen und Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand berücksichtigen. Zudem benennt der pU im Rahmen der individualisierten Therapie für die von ihm festgelegte Fragestellung weitere Therapieoptionen (darunter z. B. Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab) als mögliche Vergleichstherapie und berücksichtigt hingegen die vom GBA benannten zulassungsüberschreitend eingesetzten Optionen (d. h. Bendamustin + Rituximab ggf. gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison + Rituximab / Obinutuzumab ggf. gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie und Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison + Rituximab / Obinutuzumab ggf. gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie) nicht.

Die Begründung des pU zur Abweichung von der Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach der Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (1 Vortherapie vs. ≥ 2 Vortherapien) ist nicht sachgerecht. Sowohl die aktuelle Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) von 2026 [2] als auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) [3] unterscheidet bei Darstellung der Therapieempfehlungen und möglichen Therapieoptionen zunächst nach Therapielinie und anschließend nach dem Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs (Früh- oder Spätrezidiv). Die fehlende Aufteilung der Patientengruppen nach der Anzahl der vorherigen systemischen Therapien (1 Vortherapie vs. ≥ 2 Vortherapien) durch den pU führt dazu, dass für beide vom GBA benannten Fragestellungen keine geeigneten Daten vorliegen. Die vom GBA abweichende Benennung bzw. Nichtbenennung von Therapieoptionen bleibt hingegen ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung, da der pU ausschließlich Daten gegenüber der sowohl von ihm als auch vom GBA benannten Therapieoption Lenalidomid + Rituximab vorgelegt hat. Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Da für keine der vom GBA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (Stand zum 15.05.2026)
- bibliografische Recherche zu Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (letzte Suche am 15.05.2026)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (letzte Suche am 15.05.2026)
- Suche auf der Internetseite des GBA zu Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab (letzte Suche am 19.05.2026)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Epcoritamab, (letzte Suche am 23.07.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde die RCT EPCORE FL-1 [4-8] zum Vergleich von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab mit Lenalidomid + Rituximab identifiziert. In die Studie EPCORE FL-1 wurden Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach ≥ 1 Vortherapie eingeschlossen.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der Studie EPCORE FL-1 sind für die Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet, da der pU keine geeigneten Auswertungen getrennt nach den beiden Fragestellungen des GBA vorgelegt hat. Für beide Fragestellungen des GBA liegen somit keine geeigneten Daten zum Vergleich von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Im Folgenden wird die RCT EPCORE FL-1 charakterisiert und die Eignung der Studie für die Beantwortung von Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie) und von Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien) sowie weitere Kritikpunkte beschrieben. Zur Charakterisierung der Studie EPCORE FL-1 siehe auch Tabelle 7 und Tabelle 8 im I Anhang B.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie EPCORE FL-1

Studiendesign

Die Studie EPCORE FL-1 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab mit Lenalidomid + Rituximab. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem klassischem follikulärem Lymphom im Stadium II,

III oder IV (früher Grad 1 bis 3a) ohne histologische Transformation zu einem aggressiven Lymphom und mit Cluster-of-Differentiation(CD)20+-Erkrankung eingeschlossen. Für den Studieneinschluss musste eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung nach Behandlung mit ≥ 1 vorherigen systemischen Therapie (monoklonaler CD20-Antikörper in Kombination mit einer Chemotherapie) und ein Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 vorliegen. Darüber hinaus musste bei den Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes aufgrund von Symptomen und / oder der Krankheitslast (z. B. gemäß Groupe-d’Etude-des-Lymphomes-Folliculaires[GELF]-Kriterien) die Notwendigkeit einer Einleitung einer Behandlung bestehen. Von der Studie EPCORE FL-1 ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Lenalidomid-Exposition innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung oder mit einer Refraktärität gegenüber Lenalidomid.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zufällig einer Behandlung mit entweder Epcoritamab 48 mg + Lenalidomid + Rituximab (Arm A), Epcoritamab 24 mg + Lenalidomid + Rituximab (Arm B) oder Lenalidomid + Rituximab (Arm C) zugeteilt. Arm B (N = 61) der Studie wurde mit Protokoll-Version 2.0 vom 21.02.2023 für die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten geschlossen und ist für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da die Dosierung von Epcoritamab nicht gemäß den Vorgaben der Fachinformation erfolgte. Die ab Protokoll-Version 2.0 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder in Arm A oder in Arm C randomisiert. Die Studienpopulation umfasst in Arm A 243 Patientinnen und Patienten und im Arm C 245 Patientinnen und Patienten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstatus (Zweitlinie: ≤ 2 Jahre nach Beginn der Erstlinientherapie vs. Zweitlinie: > 2 Jahre nach Beginn der Erstlinientherapie vs. Dritt- oder höhere Therapielinie: < 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie vs. Dritt- oder höhere Therapielinie: ≥ 6 Monate seit Ende der vorangegangenen Therapie) und Region (USA/Westeuropa vs. Rest der Welt).

Die Behandlung mit Lenalidomid + Rituximab erfolgte in Arm A und Arm C der Studie gemäß der jeweiligen Fachinformation [9,10]. Die Behandlung mit Epcoritamab in Arm A der Studie erfolgte hingegen zu Studienbeginn nicht gemäß der Fachinformation [11]. Patientinnen und Patienten, die vor Protokoll-Version 2.0 vom 21.02.2023 eingeschlossen wurden, haben in Zyklus 3 48 mg Epcoritamab nur an Tag 1 und nicht wie laut Fachinformation vorgesehen auch an Tag 8, Tag 15 und Tag 22 erhalten. Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten vor Protokoll-Version 3.0 vom 30.08.2023 mit Epcoritamab nach einem 2-stufigen Aufdosierungsschema (0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 48 mg an Tag 15 und Tag 22) statt nach dem empfohlenen 3-stufigen Aufdosierungsschema (0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 3 mg an Tag 15 und 48 mg an Tag 22), jeweils in Kombination mit Lenalidomid + Rituximab, behandelt. Von den 243 in Arm A randomisierten Patientinnen und Patienten haben 133 (55 %) Epcoritamab nach dem zugelassenen 3-stufigen Aufdosierungsschema erhalten. Gemäß

Studienprotokoll erfolgte die Anpassung von dem 2-stufigen auf das 3-stufiges Aufdosierungsschema auf Basis von Ergebnissen der Phase-I/II-Studie EPCORE NHL-1 [12], um das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom von Grad ≥ 2 zu reduzieren. Die von den Vorgaben der Fachinformation zu Epcoritamab genannten Abweichungen stellen die grundsätzliche Eignung der Studie EPCORE FL-1 jedoch nicht infrage.

Die beiden primären Endpunkte der Studie EPCORE FL-1 sind das beste Gesamtansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen) und das progressionsfreie Überleben (PFS), jeweils nach Einschätzung einer unabhängigen Bewertungskommission gemäß Lugano-Kriterien 2014 [13]. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Für die Studie EPCORE FL-1 wurden bisher Auswertungen zu 2 Datenschnitten durchgeführt:

- 10.01.2025: präspezifizierte 1. PFS-Interimsanalyse und primäre Analyse für den Endpunkt bestes Gesamtansprechen, nachdem 232 Patientinnen und Patienten zu einer Behandlung mit entweder Epcoritamab 48 mg + Lenalidomid + Rituximab (Arm A) oder Lenalidomid + Rituximab (Arm C) randomisiert und ca. 12 Monate (48 Wochen) nachbeobachtet wurden
- 24.05.2025: präspezifizierte 2. PFS-Interimsanalyse nach 136 PFS-Ereignissen und 1. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach ca. 61 Todesereignissen (in Arm A und Arm C)

Gemäß Studienplanung sind 2 weitere Datenschnitte geplant:

- finale PFS-Analyse nach ca. 181 PFS-Ereignissen und 2. Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach ca. 85 Todesereignissen (in Arm A und Arm C)
- finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach ca. 146 Todesereignissen (in Arm A und Arm C, ca. 8 Jahre nach Rekrutierungsstart)

Der pU hat im Dossier Ergebnisse für die Gesamtpopulation zum 2. Datenschnitt (24.05.2025) vorgelegt.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Im Folgenden wird die Eignung der vom pU mit dem Dossier vorgelegten Studie EPCORE FL-1 und der vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung beschrieben.

Patientenpopulation der Studie EPCORE FL-1

In die RCT EPCORE FL-1 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Vortherapie eingeschlossen, 59 % hatten 1 Vortherapie und 41 % ≥ 2 Vortherapien erhalten. Somit enthält

die Studie grundsätzlich jeweils eine Teilpopulation für die beiden Fragestellungen des GBA. Der pU legt in seinem Dossier jedoch nur vollständige Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie EPCORE FL-1 vor, geeignete Auswertungen getrennt nach den beiden Fragestellungen des GBA nach Anzahl der Vortherapien (1 Vortherapie vs. $2 \geq$ Vortherapien) fehlen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Auswertungen sind für die Nutzenbewertung somit nicht geeignet.

In Anhang 4-G von Modul 4 A des Dossiers liegen zwar Subgruppenanalysen zum Merkmal Therapielinie (Zweitlinie vs. Dritt- oder höhere Therapielinie) vor, für die Bewertung der sich daraus ergebenden Teilpopulationen fehlen jedoch u. a. Angaben zu Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien gemäß Modulvorlagen des GBA. Zudem zeigen sich diskrepante Angaben zwischen dem Dossier und dem Studienbericht bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den dargestellten Subgruppen. Aus dem Studienprotokoll geht hervor, dass Angaben zur Anzahl der vorherigen systemischen Therapien erstmals zum Zeitpunkt der Screening-Visite (zwischen Tag -28 und Tag -1) erfasst und zum Zeitpunkt der Randomisierung (Zyklus 1, Tag 1) aktualisiert werden sollten. Während die Subgruppe jener Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie in Modul 4 A 157 vs. 159 Patientinnen und Patienten umfasst, werden dieser Subgruppe im Studienbericht 145 vs. 141 Patientinnen und Patienten zugeordnet (jeweils Intervention vs. Komparator). Diese Diskrepanz kommt dadurch zustande, dass die Aufteilung in die Subgruppen für das Dossier auf Basis von Angaben, die zur Screening-Visite (zwischen Tag -28 und Tag -1) erfasst wurden, erfolgte, für den Studienbericht dagegen eine Aufteilung auf Basis von Angaben zum Zeitpunkt der Randomisierung (Zyklus 1, Tag 1) gewählt wurde. Letztere Aufteilung war gemäß Studienunterlagen für die Subgruppenanalysen der primären Endpunkte (bestes Gesamtansprechen und PFS) und der Sicherheitsendpunkte präspezifiziert. Für die vorliegende Bewertung wird die Aufteilung der Subgruppen anhand der Angaben zum Zeitpunkt der Randomisierung als maßgeblich erachtet.

Vergleichstherapie in der Studie EPCORE FL-1 bildet keine individualisierte Therapie ab

Der GBA hat für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands festgelegt.

- Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie) kommen als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie mehrere Kombinationen aus einem monoklonalen CD20-Antikörper (Rituximab oder Obinutuzumab) mit einer Chemotherapie oder die chemotherapiefreie Kombinationstherapie Lenalidomid + Rituximab infrage.
- Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien) werden Bendamustin oder Zanubrutinib, jeweils in Kombination Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab, der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab und die chimäre-Antigen-

Rezeptor(CAR)-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel (letztere nach ≥ 3 systematischen Therapien) als Therapieoptionen im Rahmen einer individualisierten Therapie genannt.

Aus den Hinweisen des GBA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geht dabei hervor, dass für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass den Prüferärztinnen und Prüferärzten eine Auswahl aus verschiedenen Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, um eine individualisierte Therapieentscheidung zu ermöglichen (Multi-Komparator-Studie). Dabei sind die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen zu begründen.

In der RCT EPCORE FL-1 wurde als Vergleichstherapie ausschließlich eine Behandlung mit der Kombinationstherapie Lenalidomid + Rituximab eingesetzt, die für beide Fragestellungen des GBA jeweils unter den im Rahmen der individualisierten Therapie gelisteten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt ist (siehe Tabelle 4). Eine Wahlmöglichkeit aus verschiedenen Therapieoptionen stand in der Studie EPCORE FL-1 somit nicht zur Verfügung, sodass eine individualisierte Therapieauswahl gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA grundsätzlich nicht möglich war. Der pU begründet seine Einschränkung auf Lenalidomid + Rituximab als Therapieoption in Modul 3 A des Dossiers fragestellungsübergreifend lediglich damit, dass Lenalidomid + Rituximab eine relevante ab dem 1. Rezidiv zugelassene Therapieoption darstelle, die über alle Therapielinien hinweg für die Behandlung eines rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphoms empfohlen werde.

Diese Argumentation des pU ist nicht ausreichend, um hinreichend sicher davon auszugehen, dass für alle Patientinnen und Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet Lenalidomid + Rituximab die individuell am besten geeignete Therapieoption darstellt. Im Folgenden wird geprüft, inwieweit Lenalidomid + Rituximab für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die am besten geeignete Therapieoption darstellt und ob sich ggf. Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

Eignung von Lenalidomid + Rituximab als Vergleichstherapie für eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit 1 Vorthherapie (Fragestellung 1)

Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren insgesamt 286 von 488 Patientinnen und Patienten (59 %) entsprechend Fragestellung 1 mit lediglich 1 Therapielinie vorbehandelt. Nahezu alle in die Studie EPCORE FL-1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (98 % der Gesamtpopulation) haben gemäß Einschlusskriterium ≥ 1 vorherige systemische Therapie mit einem monoklonalen CD20-Antikörper (Rituximab oder Obinutuzumab) in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten.

In der NCCN-Leitlinie von 2026 [2] finden sich differenzierte Empfehlungen für Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Krankheitsprogression nach initialer Chemoimmuntherapie. Während bei langer Remissionsdauer eine Wiederholung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie in Erwägung gezogen werden kann, sollte bei einem Rezidiv oder einer Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren nach Abschluss der Erstlinientherapie die Wahl einer anderen Chemotherapie und / oder einer anderen Immunkomponente (Rituximab oder Obinutuzumab) erfolgen. Zusätzlich wird angeführt, dass für Patientinnen und Patienten mit Progress binnen 2 Jahren lenalidomidhaltige Schemata in Betracht gezogen werden sollten.

Gemäß der Empfehlung der DGHO von 2025 [3] wird für Patientinnen und Patienten, die auf eine Erstlinientherapie mit entweder Rituximab oder mit einem rituximabhaltigen Regime nicht angesprochen haben oder während oder ≤ 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden, zwar auf Bendamustin + Obinutuzumab (gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie) als alleinig zugelassene Chemoimmuntherapie verwiesen, zugleich jedoch von einer Rezidivtherapie mit Bendamustin bei Patientinnen und Patienten mit Frührezidiv (< 2 Jahre) abgeraten. Insgesamt kommt die DGHO daher zu dem Schluss, dass die Bedeutung von Chemoimmuntherapien beim rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom deutlich zurückgegangen ist, und führt bei Früh- und Spätrezidiven Lenalidomid + Rituximab allein oder gemeinsam mit Tafasitamab als Therapieoptionen auf. Zudem geht aus der schriftlichen Beteiligung wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften hervor, dass ein erneuter Einsatz einer Chemoimmuntherapie im 1. Rezidiv nach einer initialen Chemoimmuntherapie, insbesondere bei kurzer Remissionsdauer, lediglich zurückhaltend erfolgt [14].

Von den 286 Patientinnen und Patienten, die in der Studie EPCORE FL-1 zum Zeitpunkt der Randomisierung nur mit 1 Therapielinie vorbehandelt waren, wurden 116 (41 %) während der Erstlinientherapie oder binnen 2 Jahren nach Beginn der Erstlinientherapie progredient, 167 (58 %) nach über 2 Jahren. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere für die erstgenannte Gruppe (Progress binnen 2 Jahren) die Kombinationstherapie Lenalidomid + Rituximab die individuell am besten geeignete Behandlungsoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung > 2 Jahre nach Erstlinientherapie lässt sich allerdings nicht hinreichend sicher ausschließen, dass entsprechend den Leitlinienempfehlungen eine andere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA umfasste Kombinationstherapie (d. h. eine der Chemoimmuntherapien) eine potenziell besser geeignete individuelle Behandlungsoption dargestellt hätte. Da jedoch die Anwendung von Chemoimmuntherapien (3 der 4 Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA) bei der Behandlung des rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphoms im deutschen Versorgungskontext eher zurückhaltend erfolgt, wird trotz der fehlenden Auswahlmöglichkeit in der Studie EPCORE FL-1 und einer damit einhergehenden fehlenden Individualisierung der Therapie davon ausgegangen, dass mit Einsatz von Lenalidomid + Rituximab eine hinreichend adäquate Behandlung der Patientinnen und Patienten mit 1 Vorthherapie gewährleistet war. Für

Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung wäre somit die Teilpopulation der in die Studie EPCORE FL-1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie relevant.

Eignung von Lenalidomid + Rituximab als Vergleichstherapie für eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien (Fragestellung 2)

In der Studie EPCORE FL-1 waren zum Zeitpunkt der Randomisierung 202 von insgesamt 488 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (41 %) entsprechend Fragestellung 2 mit ≥ 2 Therapielinien vorbehandelt.

In der NCCN-Leitlinie von 2026 [2] wird die Behandlung mit einem bispezifischen Antikörper (u. a. Mosunetuzumab) oder einem CAR-T-Zellprodukt (Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel oder Tisagenlecleucel) als bevorzugte Therapieoption nach ≥ 2 Vortherapien genannt, nachgelagert wird der Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab empfohlen. Zudem erfolgt der Hinweis, dass Therapieregime, die für die Zweitlinientherapie empfohlen sind und noch nicht in der vorangegangenen Linie verabreicht wurden, ebenfalls zur Behandlung nach ≥ 2 Vortherapien infrage kommen.

Aus den Empfehlungen der DGHO von 2025 [3] geht für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab dem 2. Rezidiv hervor, dass bei langer Remissionsdauer (> 2 Jahre), geringer Tumorlast oder geringer Krankheitsdynamik in Abhängigkeit der Vortherapie präferentiell die chemotherapiefreien Optionen Lenalidomid + Rituximab und Zanubrutinib + Obinutuzumab oder ggf. eine alternative rituximabhaltige Chemotherapie, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, in Betracht kommen. Bei einem Frührezidiv (< 2 Jahre), hoher Tumorlast oder hoher Krankheitsdynamik wird hingegen bevorzugt ein bispezifischer Antikörper (u. a. Mosunetuzumab) oder ein CAR-T-Zellprodukt (Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel oder Tisagenlecleucel) empfohlen.

Bei 51 von 202 Patientinnen und Patienten (25 %) mit ≥ 2 Vortherapien zum Zeitpunkt der Randomisierung trat bereits binnen 6 Monaten nach Abschluss der letzten systemischen Therapie eine Progression der Erkrankung auf. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv binnen 2 Jahren nach Abschluss der jeweiligen Therapie liegen für Fragestellung 2 nicht vor. Es ist jedoch anzunehmen, dass insgesamt ein relevanter Anteil der in die RCT EPCORE FL-1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv entwickelt hat.

In Fragestellung 2 enthält die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Prüferin bzw. den Prüfer eine im Vergleich zu Fragestellung 1 größere Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen Therapieoptionen. Grund hierfür ist die Erweiterung der individualisierten Therapie um weitere Wirkstoffklassen, die für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach 2 oder mehr Vortherapien zugelassen und laut Leitlinien empfohlen sind. Der Anteil von Patientinnen und Patienten, für die die Kombinationstherapie Lenalidomid + Rituximab nach

≥ 2 Vortherapien die individuell am besten geeignete Behandlungsoption darstellt, lässt sich auf Basis der vorliegenden Informationen nicht beurteilen. Vor dem Hintergrund der Leitlinienempfehlungen ist jedoch davon auszugehen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Vortherapien, insbesondere mit Frührezidiv, eine andere vom GBA benannte Therapieoption (z. B. CAR-T-Zelltherapie oder bispezifischer Antikörper) eine besser geeignete individuelle Therapieoption gewesen wäre. Ob in die Studie ggf. eine Teilpopulation mit ≥ 2 Vortherapien eingeschlossen wurde, für die Lenalidomid + Rituximab die individuell am besten geeignete Therapieoption darstellt, kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht beurteilt werden. Die Studie EPCORE FL-1 ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA für Fragestellung 2 nicht geeignet.

Zusammenfassung und Konsequenzen für die Bewertung

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass trotz alleinigem Einsatz von Lenalidomid + Rituximab im Vergleichsarm der RCT EPCORE FL-1 und einer damit einhergehenden fehlenden Individualisierung der Therapie eine hinreichend adäquate Behandlung von Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie (Patientenpopulation von Fragestellung 1) gewährleistet war. Die Teilpopulation von Patientinnen und Patienten der Studie EPCORE FL-1 mit 1 Vortherapie ist somit für die Nutzenbewertung relevant. Für Fragestellung 2 ermöglicht die Studie hingegen keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die relevante Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie fehlen im Dossier allerdings vollumfänglich aufbereitete Angaben (gemäß den vom GBA bereitgestellten Modulvorlagen) zu Patientencharakteristika, Studienverlauf (umfasst Behandlungsdauer und endpunktbezogene Beobachtungsdauern), Folgetherapien und zu Rückläufen der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte (siehe Tabelle 5). Zusätzlich sind in Modul 4 A lediglich Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für die Teilpopulation von Patientinnen und Patienten dargestellt, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite 1 Vortherapie hatten. Somit fehlen für die vorliegende Nutzenbewertung Ergebnisse auf Basis der Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung für alle im Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachteten Endpunkte, inklusive Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Die vorliegenden Informationen und Auswertungen zur relevanten Teilpopulation sind somit unzureichend und für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Ein Überblick über die fehlenden Angaben findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Fehlende Angaben zur relevanten Teilpopulation der Studie EPCORE FL-1 – RCT, direkter Vergleich: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab vs. Lenalidomid + Rituximab

Ergebnisse	Relevante Teilpopulation ^a
Charakterisierung der Population	k. A. ^b
Angaben zum Studienverlauf	k. A.
Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien	k. A.
Endpunkte	
Mortalität	
Gesamtüberleben	HR und KI aus unstratifizierter Auswertung vorliegend ^c
Morbidität	
Symptomatik (PGIS)	Auswertung fehlend k. A. zu Beobachtungsdauer und Rückläufen des Fragebogens
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)	Auswertung fehlend k. A. zu Beobachtungsdauer und Rückläufen der Fragebogen
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
FACT-Lym	Auswertung fehlend k. A. zu Beobachtungsdauer und Rückläufen der Fragebogen
Nebenwirkungen	Auswertung fehlend k. A. zu Beobachtungsdauer
Subgruppenanalysen	k. A.
a. Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung (Zyklus 1, Tag 1) b. einschließlich fehlender Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten (n [%]) mit Therapieabbruch aller Wirkstoffe und detaillierte Darstellung der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten unter Benennung der eingesetzten Wirkstoffe und / oder Wirkstoffkombinationen c. ausschließlich im Studienbericht FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Weitere Anmerkungen zur Studie EPCORE FL-1

Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

In der Studie EPCORE FL-1 wurden die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität mit den Instrumenten Patient Global Impression of Severity (PGIS), Patient Global Impression of Change (PGIC), visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D und Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym) erhoben. Gemäß statistischem Analyseplan war für alle patientenberichtete Endpunkte als Operationalisierung die Änderung im Vergleich zum Ausgangswert (Zyklus 1, Tag 1) präspezifiziert, darunter war allerdings nur für den FACT-Lym eine Auswertung mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) geplant. Für den FACT-Lym waren zudem Responderanalysen

mit Verschlechterung um > 6,5 Punkte zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung oder der Zeit bis zur 1. Verbesserung, jeweils um > 6,5 Punkte, präspezifiziert.

Obwohl Responderanalysen für den FACT-Lym präspezifiziert waren, hat der pU in Modul 4 A des Dossiers für keinen der patientenberichteten Endpunkte Responderanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung mit jeweils geeignetem Responsekriterium) vorgelegt. Diese sind gemäß der Allgemeinen Methoden im Rahmen der Nutzenbewertung jedoch zu bevorzugen [15]. Der pU stellt stattdessen für alle patientenberichteten Endpunkte auf Basis der Gesamtpopulation MMRM-Auswertungen zur Änderung zu Behandlungsende gegenüber dem Ausgangswert dar. Somit sind neben Werten, die an Tag 1 jedes Zyklus erfasst wurden, auch Werte, die zum Behandlungsende (+ 7 Tage) erhoben wurden, in das jeweilige MMRM-Modell eingegangen. Da es sich beim Behandlungsende (End of Treatment [EoT]) um einen konstruierten Zeitpunkt handelt, der sich zwischen den Patientinnen und Patienten aufgrund unterschiedlicher individueller Behandlungszeiten unterscheidet, kann das Vorgehen des pU zu einer Verzerrung führen. Die gemessenen Werte zu EoT sollten den jeweiligen Zeitpunkten ab Randomisierung zugeordnet werden. Anstelle der Schätzung des Effekts zu EoT wäre dabei jener Effekt von Interesse, der den Unterschied in den über den Studienverlauf gemittelten Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen darstellt.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab im Vergleich mit einer individualisierten Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom, die bereits mindestens 1 Linie einer systemischen Therapie erhalten haben, liegen für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom ^{b, c}			
1	nach 1 Linie einer systemischen Therapie ^d	individualisierte Therapie ^{e, f} unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^g ▪ CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^g ▪ CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie^g ▪ Lenalidomid + Rituximab	Zusatznutzen nicht belegt
2	nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie ^h	individualisierte Therapie ^{e, f} unter Auswahl von: ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung ▪ Lenalidomid + Rituximab ▪ Mosunetuzumab ▪ Tisagenlecleucel ▪ Zanubrutinib + Obinutuzumab ▪ Lisocabtagen maraleucel und ▪ Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach 3 oder mehr systemischen Therapien)	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 6: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist jeweils die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA auf das rezidierte oder refraktäre follikuläre Lymphom der Grade 1 bis 3a. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) behandelt. Epcoritamab weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie auf. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß GBA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. d. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten (zunächst) im Rahmen einer remissionsinduzierenden Therapie mit einer jeweils geeigneten Chemoimmuntherapie behandelt wird. Eine autologe Stammzelltransplantation kann für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten erst nach Erreichen einer Remission in Betracht kommen und ist deshalb nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen. f. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß GBA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. g. Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Gemäß GBA ist entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der genannten Therapieoptionen für relevante Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets nach einer Vortherapie im Rahmen einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung von Vortherapie, Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. h. Für Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie wird gemäß GBA davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab nicht angezeigt ist. CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; o. Ä.: oder Ähnliches			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der in Modul 4 A des Dossiers fragestellungsübergreifend einen Hinweis auf einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet hat.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Version 4.2026 [online]. 2026 [Zugriff: 14.08.2026]. URL: <https://www.nccn.org>.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Follikuläres Lymphom [online]. 2025 [Zugriff: 14.08.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
4. AbbVie. A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (EPCORE FL-1); Clinical Study Report R&D/25/1819 [unveröffentlicht]. 2025.
5. Genmab. Study of Subcutaneous Epcoritamab in Combination With Intravenous Rituximab and Oral Lenalidomide (R2) to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity in Adult Participants With Follicular Lymphoma (EPCORE FL-1) [online]. 2026 [Zugriff: 31.07.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05409066>.
6. AbbVie Deutschland. A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma [online]. 2026 [Zugriff: 31.07.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505628-67-00>.
7. AbbVie Deutschland. A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy of Epcoritamab in Combination with Rituximab and Lenalidomide (R2) compared to R2 in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma [online]. [Zugriff: 31.07.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000169-34.
8. Falchi L, Nijland M, Huang H 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): 161-173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)02360-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)02360-8).
9. Piramal Critical Care. Lenalidomid Piramal 10 mg Hartkapseln [online]. 07.2022 [Zugriff: 18.09.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

10. Roche Pharma. MabThera- 100 mg Konzentrat zur Herstellung ei-ner Infusionslösung, MabThera 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2026 [Zugriff: 18.09.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. AbbVie Deutschland. Tepkinly 4 mg/0,8 ml Injektionslösung [online]. 07.2026 [Zugriff: 18.08.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. J Clin Oncol 2023; 41(12): 2238-2247. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725>.
13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27): 3059-3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Epcoritamab (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, rezidiert oder refraktär, in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab); Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [online]. 2026 [Zugriff: 14.08.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9804/2026-07-15_Informationen-zVT_Epcoritamab_D-1354.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.
16. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7): 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Epcoritamab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

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

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

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

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
epcoritamab, GEN-3013, GEN3013 [contain any of these terms]

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie EPCORE FL-1

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab vs. Lenalidomid + Rituximab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
EPCORE FL-1	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit einem histologisch bestätigten klassischen follikulären Lymphom^b im Stadium II–IV^c ▪ ohne histologische Transformation zu einem aggressiven Lymphom ▪ CD20+-Erkrankung ▪ rezidivierende^d oder refraktäre^e Erkrankung nach ≥ 1 vorherigen systemischen Therapie (monoklonaler CD20-Antikörper in Kombination mit Chemotherapie) ▪ ECOG-PS ≤ 2	Epcoritamab 48 mg + Lenalidomid + Rituximab (N = 243) Epcoritamab 24 mg + Lenalidomid + Rituximab (N = 61)^f Lenalidomid + Rituximab (N = 245)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis Zyklus 12 oder bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum Rückzug der Einwilligung Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod	189 Zentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Puerto Rico, Slowakei, Spanien, Südafrika, Schweden, Schweiz, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich 09/2022–laufend Datenschnitte: ▪ 10.01.2025^g ▪ 24.05.2025^h	primär: bestes Gesamtansprechen (gemäß IRC), PFS (gemäß IRC) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab vs. Lenalidomid + Rituximab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. gemäß der 5. Ausgabe der WHO-Klassifikation [16] c. Stadieneinteilung nach Ann-Arbor-Klassifikation d. Die Erkrankung gilt als rezidivierend, wenn sie ≥ 6 Monate nach Abschluss der Therapie wieder aufgetreten ist. e. Die Erkrankung gilt als refraktär, wenn sich eine Krankheitsprogression während der Therapie, kein Ansprechen auf die Therapie oder eine Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie zeigt. f. Arm B mit Epcoritamab 24 mg + Lenalidomid + Rituximab wurde mit Protokoll-Version 2.0 vom 21.02.2023 für die Rekrutierung geschlossen. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. g. präspezifizierte 1. PFS-Interimsanalyse und primäre Analyse für die Gesamtansprechrates, nachdem 232 Patientinnen und Patienten auf Epcoritamab 48 mg + Lenalidomid + Rituximab (Arm A) oder Lenalidomid + Rituximab (Arm C) randomisiert und ca. 12 Monate (48 Wochen) nachbeobachtet wurden h. präspezifizierte 2. PFS-Interimsanalyse nach 136 PFS-Ereignissen CD20: Cluster of Differentiation 20; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; IRC: Independent Review Committee; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab vs. Lenalidomid + Rituximab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
EPCORE FL-1	Epcoritamab^a, s. c. ▪ Zyklus 1: 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 3 mg an Tag 15 und 48 mg an Tag 22^b ▪ Zyklus 2 und 3: 48 mg an Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Tag 22^c ▪ Zyklus 4–12: 48 mg jeweils an Tag 1 + Lenalidomid, oral ▪ Zyklus 1–12: 20 mg^d jeweils an Tag 1–21 + Rituximab, i. v. ▪ Zyklus 1: 375 mg/m² KOF an Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Tag 22 ▪ Zyklus 2–5: 375 mg/m² KOF jeweils an Tag 1 Zyklusdauer: 28 Tage	Lenalidomid, oral ▪ Zyklus 1–12: 20 mg^d jeweils an Tag 1–21 + Rituximab, i. v. ▪ Zyklus 1: 375 mg/m² KOF an Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Tag 22 ▪ Zyklus 2–5: 375 mg/m² KOF jeweils an Tag 1 Zyklusdauer: 28 Tage
Dosisanpassung <u>erlaubt</u> ▪ bei Toxizität, je nach Schweregrad, Dosisunterbrechung oder Therapieabbruch einzelner Komponenten der Studienmedikation unabhängig voneinander ▫ Bei Dosisverzögerung von Epcoritamab^e ist das Aussetzen von Lenalidomid bis zum Abklingen von für Epcoritamab bekannten Toxizitäten (z. B. CRS oder ICANS) in Erwägung zu ziehen. Die Behandlung mit Lenalidomid + Rituximab kann auch nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes fortgesetzt werden. ▫ Bei Dosisunterbrechung von Lenalidomid und / oder Rituximab kann die Behandlung mit Epcoritamab nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes fortgesetzt werden (außer bei Unterbrechung aufgrund febriler Neutropenie oder Grad-4-Neutropenie). ▪ Dosisreduktion von Lenalidomid bei Auftreten von für Lenalidomid bekannten hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizitäten Grad ≥ 3 (Stufe 1: 15 mg, Stufe 2: 10 mg, Stufe 3: 5 mg, jeweils 1-mal täglich^f) <u>nicht erlaubt</u> ▪ Dosisreduktion von Rituximab und Epcoritamab		
Vorbehandlung <u>erforderlich (Prämedikation)</u> ▪ Epcoritamab (zur CRS-Prophylaxe): ▫ Zyklus 1 (einschließlich erneuter Initialzyklus)^g: Antipyretika, Antihistaminika und Dexamethason (15 mg^h, i. v. oder oral) oder Äquivalent vor und an 3 aufeinanderfolgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab ▫ ab Zyklus 2 (bei CRS Grad-2 oder Grad-3ⁱ unter vorheriger Dosis): Dexamethason (15 mg^h, i. v. oder oral) oder Äquivalent vor und an 3 aufeinanderfolgenden Tagen nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab (bis kein CRS jeglichen Grades aufgetreten ist) ▪ Rituximab: Analgetikum/Antipyretikum (Paracetamol), Antihistaminikum (Diphenhydramin) und Kortikosteroide zur Prophylaxe von Infusionsreaktionen 30 bis 60 Minuten vor jeder Anwendung von Rituximab		

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab vs. Lenalidomid + Rituximab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<u>nicht erlaubt</u> ▪ Lenalidomid innerhalb von 12 Monate vor Randomisierung ▪ allogene Stammzelltransplantation ▪ autologe Stammzelltransplantation innerhalb von 100 Tagen vor Randomisierung ▪ CAR-T-Zelltherapie innerhalb von 100 Tagen vor Randomisierung Begleitbehandlung <u>erforderlich oder empfohlen</u> ▪ antivirale Prophylaxe gegen HSV-Infektionen (bei zuvor mit HSV infizierten Patientinnen und Patienten und / oder bei < 200 CD4+ T-Zellen/μl) ▪ harnsäuresenkende Arzneimittel und Flüssigkeitszufuhr zur TLS-Prophylaxe (bei erhöhtem TLS-Risiko, Nierenfunktionsstörung und / oder erhöhter Harnsäure) ▪ Prophylaxe mit Antimykotika oder Antibiotika (bei erhöhtem Risiko für febrile Neutropenie oder schwere anhaltende Neutropenie) ▪ Arzneimittel zur Thrombose-Prophylaxe (bei niedrigem oder intermediärem Risiko niedrigdosiertes Aspirin, bei hohem Risiko prophylaktische Antikoagulation) ▪ Prophylaxe gegen Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (mindestens während Zyklus 1 mit Epcoritamab, bei fortgesetzter Anwendung von Kortikosteroiden und bei erhöhtem Pneumonie-Risiko) ▪ G-CSF und andere Wachstumsfaktoren bei febriler Neutropenie oder bei wiederholter Neutropenie Grad ≥ 3 ▪ (hochdosierte) Kortikosteroide zur Behandlung von CRS Grad ≥ 3, MAS/HLH und ICANS ▪ Tocilizumab, Siltuximab oder Anakinra zur Behandlung von CRS, MAS/HLH und ICANS <u>nicht erlaubt</u> ▪ jegliche systemische Antikrebstherapie ▪ Prednisolon > 20 mg/Tag (oder Äquivalent) für mehr als 10 Tage (ausgenommen bei Toxizität, zur Prämedikation oder CRS-Prophylaxe)	

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab vs. Lenalidomid + Rituximab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. An Tagen, an denen sowohl Epcoritamab als auch Lenalidomid + Rituximab verabreicht wird, soll die Anwendung von Epcoritamab im Anschluss an die Gabe von Lenalidomid + Rituximab erfolgen. b. Vor Protokoll-Version 3.0 (vom 30.08.2023) haben die Patientinnen und Patienten in Zyklus 1 Epcoritamab in einem 2-stufigen Aufdosierungsschema (0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 48 mg an Tag 15 und Tag 22) erhalten c. Patientinnen und Patienten, die vor Protokoll-Version 2.0 (vom 21.02.2023) eingeschlossen wurden, haben in Zyklus 3 Epcoritamab 48 mg nur an Tag 1 erhalten. d. bei CrCl < 60 ml/min Initialdosis von 10 mg/Tag, nach 2 Zyklen Erhöhung auf 15 mg/Tag, sofern die Behandlung vertragen wurde e. Ein erneuter Initialzyklus (entspricht Zyklus 1 mit Standard-CRS-Prophylaxe) ist erforderlich, wenn: ▫ zwischen der Initialdosis (0,16 mg) und der 1. Zwischendosis (0,8 mg) > 8 Tage vergangen sind oder ▫ zwischen der 1. Zwischendosis (0,8 mg) und der 2. Zwischendosis (3 mg) > 8 Tage vergangen sind oder ▫ zwischen der 2. Zwischendosis (3 mg) und der 1. vollen Dosis (48 mg) > 14 Tage vergangen sind oder ▫ zwischen 2 vollen Dosen (48 mg) > 6 Wochen vergangen sind. f. bei Initialdosis von 10 mg/Tag ist eine Dosisreduktion auf 5 mg/Tag erlaubt g. sofern nicht medizinisch kontraindiziert, sind während Zyklus 1 und bei erneutem Initialzyklus die Aufnahme von 2 bis 3 l Flüssigkeit innerhalb von 24 Stunden vor und nach jeder Anwendung von Epcoritamab, das Absetzen blutdrucksenkender Arzneimittel für 24 Stunden vor jeder Anwendung von Epcoritamab und die Gabe von 500 ml isotonischer Flüssigkeit i. v. am Tag der Anwendung vor Verabreichung von Epcoritamab empfohlen h. mit Protokoll-Version 3.0 (vom 30.08.2023) wurde Prednisolon 100 mg durch Dexamethason 15 mg als bevorzugtes Kortikosteroid zur CRS-Prophylaxe ersetzt i. Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis Grad 4 dauerhaft abgebrochen. CAR: chimärer Antigenrezeptor; CrCl: Kreatinin-Clearance; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HLH: hämophagozytische Lymphohistiozytose; HSV: Herpes-Simplex-Virus; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; MAS: Makrophagenaktivierungssyndrom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TLS: Tumorlysesyndrom	

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Epcoritamab darf nur unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes angewendet werden. Epcoritamab wird subkutan angewendet. Es sollte mindestens eine Dosis Tocilizumab zur Behandlung bei Auftreten eines Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) verfügbar sein, bevor Epcoritamab in Zyklus 1 gegeben wird. Eine zusätzliche Dosis Tocilizumab sollte innerhalb von acht Stunden nach Gabe der ersten Tocilizumab-Dosis verfügbar sein.

Epcoritamab ist entsprechend dem in Tabelle 1-13 beschriebenen Aufdosierungsschema 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 1-13: Dreistufiges Aufdosierungsschema von Epcoritamab in Kombination mit R2 für Patienten mit FL

Dosierungsschema	Behandlungszyklus	Tage	Epcoritamab-Dosis (mg) ^a
Wöchentlich	Zyklus 1	1	0,16 mg (Step-up-Dosis 1)
		8	0,8 mg (Step-up-Dosis 2)
		15	3 mg (Step-up-Dosis 3)
		22	48 mg (erste volle Dosis)
Wöchentlich	Zyklus 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Alle 4 Wochen	Zyklus 4 - 12	1	48 mg
FL: Follikuläres Lymphom; R ² : Lenalidomid + Rituximab			

Epcoritamab 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.

Einzelheiten zur empfohlenen Vomedikation zur CRS-Mitigierung sind in Tabelle 1-14 dargestellt.

Tabelle 1-14: 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 - 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 3 ^b 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 3^b - 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			

Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie und Herpes-Virus-Infektionen wird während der Behandlung mit Epcoritamab dringend empfohlen. Epcoritamab sollte nur bei ausreichend hydrierten Patienten angewendet werden. Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und / oder eines immunzellassozierten Neurotoxizitätssyndroms (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.

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.

Empfehlungen zu Dosisanpassungen sind bei Verdacht auf ein CRS oder ein ICANS gemäß Fachinformation umzusetzen. Bei versäumter oder verzögerter Anwendung ist den Angaben in der Fachinformation zu folgen. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz oder Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Kindern unter 18 Jahren ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Epcoritamab bisher noch nicht erwiesen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind zu beachten beim Auftreten eines CRS, eines ICANS, von schwerwiegenden Infektionen, eines Tumorlysesyndroms (TLS), einer Tumor-Flare-Reaktion und bei CD20-negativen Erkrankungen. 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. Während der Behandlung mit Epcoritamab dürfen Lebendimpfstoffe und / oder attenuierte Lebendimpfstoffe nicht verabreicht werden. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Es bestehen Gegenanzeigen bei Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die vorübergehende Erhöhung bestimmter proinflammatorischer Zytokine durch Epcoritamab kann die Aktivitäten der Cytochrom-P450-Enzyme unterdrücken. Wenn bei Patienten, die mit Cytochrom-P450-Substraten mit enger therapeutischer Breite behandelt werden, eine Therapie mit Epcoritamab eingeleitet wird, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Epcoritamab wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, nicht empfohlen. Während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab sollte nicht gestillt werden. Die Auswirkungen von Epcoritamab auf die Fertilität von Männern und Frauen sind nicht bekannt.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.13	
II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch	II.14
II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.5 Versorgungsanteile	II.23
II 3 Literatur	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DLBCL	diffuse large B-Cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FL	follikuläres Lymphom
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBV	Hepatitis-B-Virus
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das follikuläre Lymphom (FL) stellt der pharmazeutische Unternehmer (pU) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Epcoritamab [1]. Demnach wird Epcoritamab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL nach 1 Linie einer systemischen Therapie (Fragestellung 1) und
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie (Fragestellung 2).

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

Unabhängig davon, dass das FL mit Grad 3b von dem derzeit geplanten Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß GBA auf das rezidierte oder refraktäre FL der Grade 1 bis 3a. Das FL vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt.

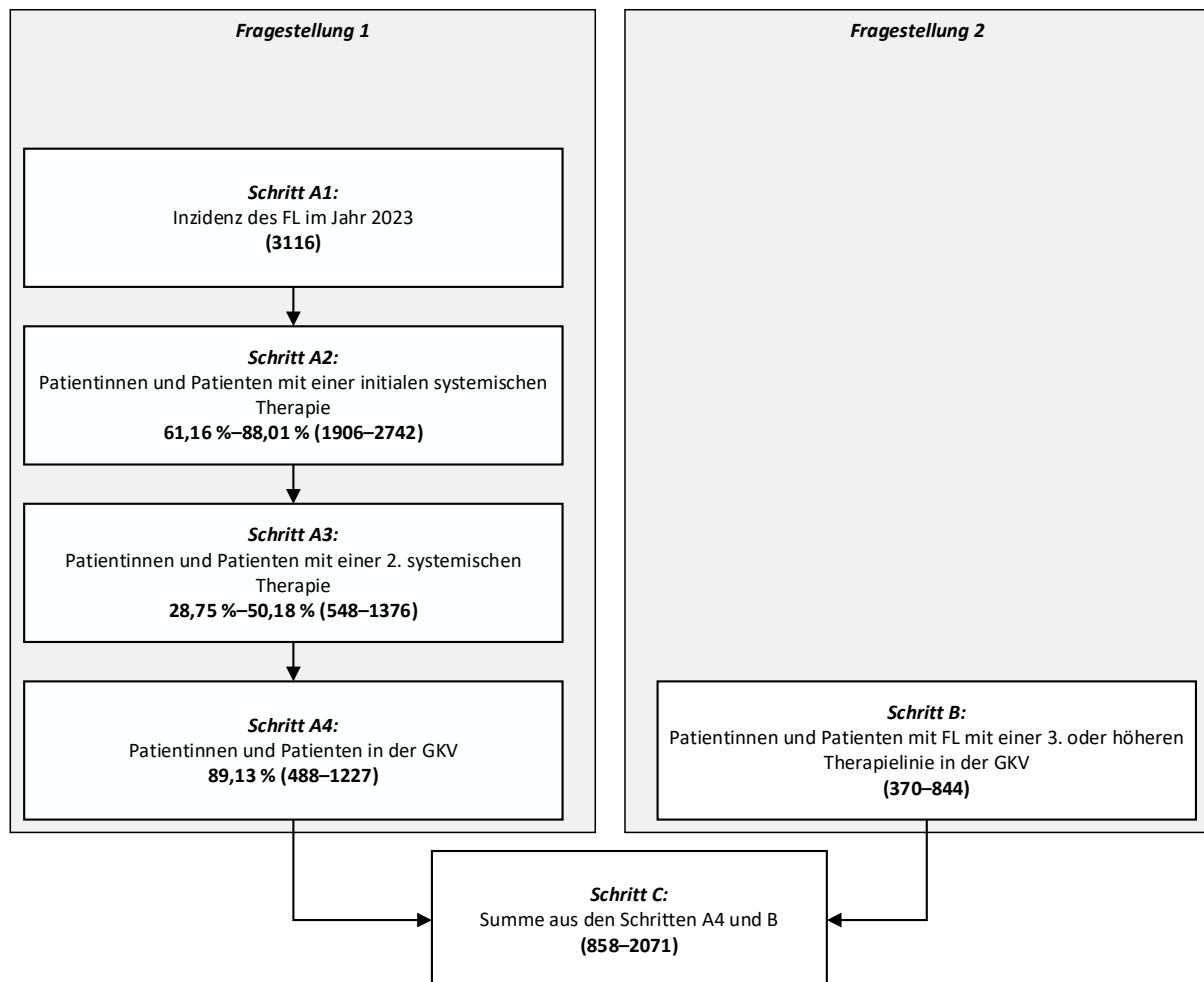
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ein hoher Bedarf an weiteren, innovativen Therapieoptionen angesichts der sehr heterogenen Krankheitsverläufe des FL, bei denen Allgemeinzustand, Vortherapien, Komorbiditäten sowie prognostische Faktoren und individuelle Präferenzen der Patientinnen und Patienten eine wichtige Rolle spielen.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



Angaben der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
FL: follikuläres Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Zielpopulation für Fragestellung 1 leitet der pU in den Schritten A1 bis A4 her und die Zielpopulation für Fragestellung 2 in Schritt B.

Fragestellung 1: nach 1 Linie einer systemischen Therapie

Schritt A1: Inzidenz des FL im Jahr 2023

Der pU entnimmt der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 19.11.2025 [2] für den Diagnosecode C82.- (FL) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) eine Fallzahl der Inzidenz von 3116 Patientinnen und Patienten im Jahr 2023.

Schritt A2: Patientinnen und Patienten mit einer initialen systemischen Therapie

Der pU bildet anhand von 2 Publikationen eine Spanne zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer initialen systemischen Therapie.

Für die Untergrenze zieht der pU eine Studie von Rivas-Delgado et al. [3] heran. Eine Anzahl von 569 Patientinnen und Patienten mit FL (Grad 1 bis 3a), die an 2 zusammengehörigen Kliniken in Spanien zwischen 2001 und 2014 mit einem FL neu diagnostiziert wurden, wurden im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse hinsichtlich ihrer Krankheitsprogression in Abhängigkeit der unterschiedlichen Therapielinien in einem Zeitraum von bis zu 14 Jahren beobachtet und untersucht. 348 (61,16 %) der Patientinnen und Patienten erhielten eine 1. systemische Therapielinie.

Für die Obergrenze legt der pU eine Studie von Sortais et al. [4] zugrunde, die die Prognose des FL anhand einer Progression oder eines Rückfalls der Erkrankung innerhalb von 2 Jahren nach Diagnose untersuchte. Die Studie umfasst 317 Patientinnen und Patienten mit FL (Grad 1 bis 3a), die zwischen 2007 und 2016 im Universitätsklinikum Nantes diagnostiziert und / oder behandelt sowie in einer Datenbank registriert wurden. Laut pU erhielten 279 (88,01 %) der 317 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine 1. systemische Therapielinie.

Die Spanne von 61,16 % bis 88,01 % wendet der pU auf die Patientengruppe aus Schritt A1 an. So ermittelt der pU eine Anzahl von 1906 bis 2742 Patientinnen und Patienten mit FL, die mit einer initialen systemischen Therapie behandelt werden.

Schritt A3: Patientinnen und Patienten mit einer 2. systemischen Therapie

Der pU stützt sich auf eine Publikation von Mozas et al. [5] sowie auf die Publikation von Sortais et al. [4] aus Schritt A2.

Für die Untergrenze zieht der pU die Studie von Mozas et al. [5] heran, in der Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose des FL (Grad 1 bis 3a) über einen Zeitraum von 4 Dekaden in einer Klinik in Barcelona hinsichtlich verschiedener Parameter wie klinischen Eigenschaften, Therapie und Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht wurden. Der pU legt die Population der letzten Teil-Dekade von 2010 bis 2017 zugrunde. Innerhalb dieser war für 160

Patientinnen und Patienten eine initiale systemische Therapie dokumentiert. Der pU zieht eine Anzahl von 46 Patientinnen und Patienten heran, die eine systemische Therapie (Stammzelltransplantation inklusiv) als 2. Therapielinie erhalten haben und dividiert diese durch die Anzahl von 160 Patientinnen und Patienten mit einer 1. systemischen Therapie. Somit weist er einen Anteil in Höhe von 28,75 % für die Patientengruppe mit einer 2. systemischen Therapie aus.

Für die Obergrenze entnimmt der pU der Studie von Sortais et al. [4] Angaben zu 151 Patientinnen und Patienten mit einer 2. Therapielinie. Der pU ermittelt eine Anzahl von 140 Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Therapie in der 2. Linie (Stammzelltransplantation inklusiv) und dividiert diese durch die Anzahl von 279 Patientinnen und Patienten mit einer 1. systemischen Therapie (siehe Obergrenze Schritt A1). Somit weist er einen Anteil in Höhe von 50,18 % für die Patientengruppe mit einer 2. systemischen Therapie aus.

Die ermittelte Spanne von 28,75 % bis 50,18 % wendet der pU auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt A2 an. So berechnet er eine Anzahl von 548 bis 1376 Patientinnen und Patienten, die nach einer 1. systemischen Therapielinie eine 2. systemische Therapie erhalten.

Schritt A4: Patientinnen und Patienten in der GKV

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil in Höhe von 89,13 % [6,7]. Übertragen auf die Anzahlen aus Schritt A3 ergibt sich eine Spanne von 488 bis 1227 Patientinnen und Patienten, die der pU für Fragestellung 1 der GKV-Zielpopulation ausweist.

Fragestellung 2: nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie

Schritt B: Patientinnen und Patienten mit FL mit einer 3. oder höheren Therapielinie in der GKV

Der pU zieht das Dossier zur Nutzenbewertung vom Wirkstoff Zanubrutinib aus dem Jahr 2023 [8] und die dortige Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Zanubrutinib heran (erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem FL, die mindestens 2 vorherige systemische Therapien erhalten haben). Diese wurde anhand einer Analyse von GKV-Abrechnungsdaten des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) aus den Jahren 2014 bis 2022 ermittelt. Eine ausführliche Beschreibung der nachfolgend genannten Schritte kann der entsprechenden Dossierbewertung [9] entnommen werden:

- Schritt 1: kontinuierlich Versicherte der Jahre 2014 bis 2021 der InGef-Stichprobe (3 203 636 Personen)
- Schritt 2: Erwachsene mit FL im Jahr 2021 (826 Patientinnen und Patienten)

- Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Beginn von mindestens 1 FL-spezifischen Therapielinie im Jahr 2022 (62 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 FL-spezifischen Vorthérapien (16 bis 37 Patientinnen und Patienten)
- Schritt 5: Hochrechnung auf die GKV-Population im Jahr 2021 (370 bis 844 Patientinnen und Patienten)

Der pU übernimmt die Angaben aus dem Dossier zu Zanubrutinib und weist die Spanne von 370 bis 844 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 2 der GKV-Zielpopulation aus.

GKV-Zielpopulation

Schritt C: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU summiert die Patientenzahlen aus den Schritten A4 und B und erhält als Ergebnis eine Spanne von 858 bis 2071 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt sind die vom pU ermittelten Patientenzahlen für die gesamte GKV-Zielpopulation sowie für Fragestellung 1 in der Untergrenze unterschätzt und werden näher bei der oberen Grenze erwartet. Die Patientenzahlen für Fragestellung 2 sind mit Unsicherheit behaftet. Die wesentlichen Gründe für diese Bewertung werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt A1: Inzidenz des FL im Jahr 2023

Die vom pU herangezogene Inzidenz des FL aus der Datenbank des ZfKD umfasst, wie vom pU erwähnt, auch Fälle mit FL Grad 3b, die außerhalb der Zielpopulation liegen. Ferner ist darauf hinzuweisen, dass nach Angaben des ZfKD die Fallzahlen für das Jahr 2023 als vorläufig anzusehen sind und für dieses Jahr noch mit einem nachträglichen Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [10].

Zu Schritt A3: Patientinnen und Patienten mit einer 2. systemischen Therapie

Folgende Aspekte führen zu einer Unterschätzung insbesondere für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Untergrenze:

- Das mediane Follow-up der Kohorte von Mozas et al. [5] für die Untergrenze beträgt 3,2 Jahre (jeweils berechnet nur für die überlebenden Patientinnen und Patienten). Das mediane Follow-up der Population der Studie von Sortais et al. [4] für die Obergrenze beträgt 5,0 Jahre (0,1 bis 33 Jahre). Diese Beobachtungszeiträume erscheinen insbesondere für die Untergrenze zu kurz, um alle Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die nach einer 1. systemischen Therapie eine 2. systemische

Therapielinie erhalten. Aus einer Publikation von Batlevi et al. [11] geht hervor, dass die mediane Dauer ab Beginn des beobachtenden Abwartens bis zur 1. Therapie 2,3 Jahre (mit einer Spannweite von 0,27 bis 13,33 Jahre) und die mediane Dauer nach einer 1. Therapielinie bis zum Progress (und somit bis zu einer potenziellen 2. Therapielinie) 4,73 Jahre (95 %-Konfidenzintervall: [3,93 Jahre; 5,71 Jahre]) betragen kann.

Zusätzlich ergibt sich Unsicherheit durch die Gewinnung der Anteilswerte aus Studien, die jeweils nur die Patientinnen und Patienten eines Klinikums in Barcelona [5] bzw. Nantes [4] bzw. 2 zusammengehörigen Kliniken in Spanien [3] untersuchten.

Zu Schritt B: Patientinnen und Patienten mit FL mit einer 3. oder höheren Therapielinie in der GKV

Die Patientenzahlen für Fragestellung 2 sind mit Unsicherheit behaftet. Gemäß der Dossierbewertung zu Zanubrutinib [9] konnte unter anderem nicht ausgeschlossen werden, dass durch den verwendeten Zeitraum von 8 Jahren zur Identifizierung der Patientengruppe mit ≥ 2 Vortherapien Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die mindestens 1 Vortherapie bereits vor diesem Zeitraum erhalten haben. Für eine ausführliche Bewertung siehe auch die Dossierbewertung zum betreffenden Zanubrutinib-Verfahren [9].

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL nach 1 Linie einer systemischen Therapie in der GKV (Fragestellung 1) wurde zuletzt im Verfahren zu Tafasitamab aus dem Jahr 2026 bewertet [12]. Dem zugehörigen Beschluss [13] ist für die dortige Patientengruppe a eine Anzahl von ca. 680 bis 1510 Patientinnen und Patienten zu entnehmen. Sie liegt höher als vom pU angegeben (488 bis 1227 Patientinnen und Patienten), da sie auf einer höheren Inzidenz auf Basis einer Routinedatenanalyse sowie einer höheren unteren Grenze für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer initialen systemischen Therapie basiert. Die Spanne von ca. 680 bis 1510 Patientinnen und Patienten wird in der vorliegenden Bewertung bevorzugt, weil die Patientenzahl näher bei der oberen Grenze erwartet wird (siehe auch Dossierbewertung zu Tafasitamab [12]).

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet auf Grundlage der ZfKD-Daten [2] die durchschnittliche jährliche Veränderung der Inzidenz des FL (ICD-10-Code C82.-) in den Jahren 2016 bis 2023 in Deutschland und veranschlagt eine jährliche Abnahme um 1,33 %. Der pU ermittelt unter Zugrundelegung dieser leichten Abnahme und ansonsten konstanten Kriterien bzw. Daten für das Jahr 2023 analog zum beschriebenen Vorgehen in Abschnitt II 1.3.1 eine entsprechend abnehmende Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Jahre 2024 bis 2031.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Epcoritamab + Lenalidomid + Rituximab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL ^{b, c} , davon	858–2071	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der unteren Grenze unterschätzt und wird näher bei der oberen Grenze erwartet.
	nach 1 Linie einer systemischen Therapie (Fragestellung 1)	488–1227	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der unteren Grenze unterschätzt und wird näher bei der oberen Grenze erwartet. Dies resultiert insbesondere aus unberücksichtigten Patientinnen und Patienten mit einer 2. systemischen Therapie aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer.
	nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie (Fragestellung 2)	370–844	Die vom pU berechnete Anzahl an Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet.
a. Angaben des pU b. Gemäß GBA wird davon ausgegangen, dass Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung von FL mit Grad 3b nicht in Betracht kommt. c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit FL aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. FL: follikuläres Lymphom; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

Der GBA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab benannt:

- Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL nach 1 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 und Prednison (CHOP) + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,
 - Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (CVP) + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und
 - Lenalidomid + Rituximab
- Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie
 - Individualisierte Therapie unter Auswahl von
 - Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
 - Lenalidomid + Rituximab,
 - Mosunetuzumab,
 - Tisagenlecleucel,
 - Zanubrutinib + Obinutuzumab,
 - Lisocabtagen maraleucel und
 - Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Patientinnen und Patienten nach 3 oder mehr systemischen Therapien)

Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen.

Der pU macht in Modul 3 A Angaben zu den Kosten der zu bewertenden Therapie sowie für einen Teil der vom GBA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Für die vom GBA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien

- CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie sowie
- CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und
- Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

liefert der pU keine Angaben zu den Kosten.

Darüber hinaus macht der pU Angaben zu den folgenden Therapien: Tafasitamab + Rituximab + Lenalidomid, Epcoritamab als Monotherapie sowie Odronextamab. Diese zusätzlichen Angaben des pU werden nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind.

II 2.1 Behandlungsdauer und Verbrauch

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation von Epcoritamab [1].

Demnach beträgt die Behandlungsdauer von Epcoritamab in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid bis zu 12 Zyklen je 28 Tage, wobei Rituximab für 5 Zyklen je 28 Tage verabreicht wird [1]. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch daher die Behandlung über 12 Zyklen mit Epcoritamab und 5 Zyklen mit Rituximab zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [14-22]. Hierbei ist Folgendes zu beachten:

Der Verbrauch von Bendamustin und Rituximab richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [15,20] und der Verbrauch von Axicabtagen-Ciloleucel richtet sich nach dem Körpergewicht [18]. Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße Erwachsener (Körpergewicht: 78,3 kg; Körpergröße: 172,7 cm) gemäß den Erstergebnissen der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2025 zugrunde [6]. Die KOF ermittelt er mithilfe der DuBois-Formel (Ergebnis: 1,92 m²).

Die Therapie mit Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie erfolgt in der Induktionsphase mit 6 Zyklen à 28 Tagen [22]. Die Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab erfolgt als 1 Gabe alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt [22]. Der pU betrachtet für diese Therapie das 1. Behandlungsjahr und 1 Folgejahr. Dies ist nachvollziehbar für diejenigen Patientinnen und Patienten mit Ansprechen auf die Induktionstherapie. Die Angaben zum Behandlungsmodus von Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab sind der Fachinformation von Obinutuzumab im dortigen Abschnitt 5.1 im Zusammenhang mit der dort beschriebenen klinischen Phase-III-Studie GAO4753g/GADOLIN [22] zu entnehmen. Demnach beträgt der Verbrauch – wie vom pU korrekt angesetzt – 90 mg/m² KOF pro Tag an den Tagen 1 und 2 von insgesamt 6 Zyklen zu je 28 Tagen [22].

Für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist der Fachinformation von Zanubrutinib [16] keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Die Gabe von Obinutuzumab erfolgt zunächst als Induktionstherapie an den Tagen 1, 8, und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 eines jeden 28-tägigen Zyklus von Zyklus 2 bis 6. Gemäß Fachinformation von Zanubrutinib [16] darf nach Ermessen des Arztes auch folgendermaßen verabreicht werden: 100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2 von Zyklus 1 anstatt 1000 mg an Tag 1 von Zyklus 1. Die (optionale) Erhaltungstherapie erfolgt alle 2 Monate über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt. Der pU stellt die Kosten der beiden Wirkstoffe für das 1. Behandlungsjahr und für 1 Folgejahr dar.

II 2.2 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2026 wieder. Für die Wirkstoffe Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel setzt der pU den Klinikeinkaufspreis an und veranschlagt in Übereinstimmung mit der Lauer-Taxe keine Mehrwertsteuer.

Für Lenalidomid veranschlagt der pU keinen Herstellerrabatt, der auf Basis des Festbetrags berechnet wurde.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2026 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) hat die Leistung „Gabe von Chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten [23], sodass für das Jahr 2026 krankenhausespezifische NUB-Entgelte für die

Kosten von Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel vereinbart werden können.

II 2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er den Fachinformationen [1,14-22] entnimmt, sind größtenteils nachvollziehbar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Zu bewertende Therapie

Der pU setzt Kosten für die gemäß Fachinformation von Epcoritamab [1] und von Rituximab [20] erforderliche Prämedikation an.

Neben oralem Prednisolon und Paracetamol macht der pU Angaben zu den Kosten von Dimetinden (Injektionslösung). Der Verbrauch von Dimetinden richtet sich nach dem Körpergewicht [24]. Für seine Berechnungen legt der pU die durchschnittlichen Körpermaße Erwachsener gemäß den Erstergebnissen der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2025 zugrunde [6] (siehe dazu Abschnitt II 2.1). Die Angaben des pU zu den Kosten von Prednisolon und Dimetinden geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2026 wieder. Für Prednisolon und Paracetamol berücksichtigt der pU keinen Rabatt, der auf Basis des Festbetrages berechnet wurde.

Ferner weist der pU Kosten für ein Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV) gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) aus [25]. Dafür berücksichtigt der pU die Gebührenordnungspositionen (GOP) 32614 und 32781. Darüber hinaus setzt der pU Kosten für die Verabreichung einer Infusion von mindestens 2 Stunden Dauer (GOP 01510 des EBM) an. Dies ist nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 für Rituximab plausibel [26].

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

Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt [14].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Lenalidomid + Rituximab berücksichtigt der pU analog zur Kombination mit Epcoritamab (siehe oben), dass für Rituximab gemäß Fachinformation [20] vor jeder Anwendung eine Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum und einem Antihistaminikum verabreicht werden sollte, sowie Kosten für die Verabreichung einer Infusion von mindestens 2 Stunden Dauer (GOP 01510 des EBM). Dies ist nachvollziehbar. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, beispielsweise die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt [14].

Für Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie setzt der pU u. a. Kosten für die Verabreichung einer Infusion von mindestens 60 Minuten Dauer (GOP 02101 des EBM) für Bendamustin sowie von mehr als 4 Stunden Dauer (GOP 01511) für Obinutuzumab an. Es ist darauf hinzuweisen, dass für den Fall einer Abrechnung der ambulanten Betreuung bei Gabe von Obinutuzumab mit der GOP 01511 gemäß EBM keine Abrechnung der Infusion von Bendamustin mit GOP 02101 gemäß EBM möglich ist, wenn die Behandlung mit beiden Wirkstoffen in derselben Sitzung erfolgt (Abrechnungsausschluss). Laut Fachinformation [22] kann Obinutuzumab ab Zyklus 2 auch als Kurzinfusion (ca. 90 Minuten Dauer) verabreicht werden, wenn in Zyklus 1 keine infusionsbedingten Reaktionen feststellbar waren. Dies kann zu niedrigeren als den vom pU ausgewiesenen Kosten führen. Darüber hinaus setzt der pU keine Kosten für die gemäß Fachinformation [22] erforderliche Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum und einem Antihistaminikum an. Insgesamt können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen daher abweichen.

Für Mosunetuzumab können zusätzlich zu den vom pU angesetzten Kosten weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, beispielsweise für die Überwachung auf Anzeichen / Symptome verschiedener Krankheiten, die der pU nicht veranschlagt [21]. Für die Prämedikation mit Dexamethason veranschlagt der pU keinen Herstellerrabatt, der auf Basis des Festbetrags berechnet wurde.

Für Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel macht der pU Angaben zu der gemäß den Fachinformationen [17-19] zu verabreichenden intravenösen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit Cyclophosphamid und Fludarabin vor der Infusion der CAR-T-Zellen. Dies ist für den Fall einer ambulanten Durchführung der LDC nachvollziehbar. Für den Verbrauch von Cyclophosphamid und Fludarabin legt der pU die durchschnittliche KOF von 1,92 m² zugrunde (siehe dazu Abschnitt II 2.1). Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2026 wieder. Der pU weist Kosten für die Infusionstherapie je Wirkstoff gemäß EBM aus. Es ist darauf hinzuweisen, dass die GOP 02101 pro Behandlungstag nur 1-mal abgerechnet werden kann, wenn die Gabe von Cyclophosphamid und Fludarabin über denselben liegenden Zugang erfolgt. Zusätzlich berücksichtigt der pU ambulante Kosten für

das gemäß den Fachinformationen der CAR-T-Zellen [17-19] notwendige Screening auf das HBV, das Hepatitis-C-Virus und das humane Immundefizienzvirus. Dies ist nachvollziehbar.

Im Rahmen einer stationären Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel fallen Kosten an, die im Rahmen einer diagnosebezogenen Fallgruppe (DRG) abgerechnet werden können. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC. Es können zusätzlich zum DRG-Erlös sowie den krankenhausindividuellen NUB-Entgelten für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.2) krankenhausindividuelle Entgelte für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht (unbewertetes Zusatzentgelt ZE2026-220 [27]), vereinbart werden. Solche Entgelte werden vom pU nicht angesetzt. Insgesamt können somit die Kosten abweichen.

Für Zanubrutinib + Obinutuzumab setzt der pU u. a. Kosten für die Verabreichung einer Infusion von mehr als 4 Stunden Dauer (GOP 01511) für Obinutuzumab an. Laut Fachinformation [22] kann Obinutuzumab ab Zyklus 2 auch als Kurzinfusion (ca. 90 Minuten Dauer) verabreicht werden, wenn in Zyklus 1 keine infusionsbedingten Reaktionen feststellbar waren. Dies kann zu niedrigeren als den vom pU ausgewiesenen Kosten führen. Darüber hinaus setzt der pU keine Kosten für die gemäß Fachinformation [22] erforderliche Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum und einem Antihistaminikum an. Insgesamt können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen daher abweichen.

II 2.4 Jahrestherapiekosten für die GKV – Zusammenfassung

Die Kosten fallen für alle vom pU dargestellten Therapien ausschließlich im 1. Jahr an. Ausgenommen hiervon sind Bendamustin + Obinutuzumab sowie Zanubrutinib + Obinutuzumab, für die die Kosten für bis zu 2 Folgejahre anfallen können.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Epcoritamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL	111 779,08	554,87–555,06	800,00	113 133,95–113 134,14	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind unterschätzt, da der pU sie für Epcoritamab vernachlässigt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: individualisierte Therapie ^b unter Auswahl von						
Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie (Fragestellung 1) / entsprechend der Zulassung (Fragestellung 2)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL (Fragestellungen 1 und 2)	1. Jahr				Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sowie zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel, wenn eine Erhaltungstherapie erfolgt. Andernfalls ergeben sich niedrigere Kosten. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
		34 142,11	1380,93	2320,00	37 843,04	
		1. Folgejahr				
		14 996,82	666,60	600,00	16 263,42	

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Bendamustin + Rituximab gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL nach 1 Linie einer systemischen Therapie (Fragestellung 1)	keine Angaben				-
CHOP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie						-
CVP + Rituximab / Obinutuzumab gefolgt von einer Rituximab- bzw. Obinutuzumab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie						-

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Lenalidomid + Rituximab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL (Fragestellungen 1 und 2)	22 176,61	535,02–535,22	800,00	23 511,63–23 511,83	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
Mosunetuzumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären FL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie (Fragestellung 2)	73 882,75–139 676,71	796,59–1304,75	1000,00–1900,00	75 679,34–142 881,46	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sowie zu Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
Tisagenlecleucel		239 000,00	482,96	600,00	240 082,96	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind im ambulanten Rahmen plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Im Rahmen der stationären Gabe können die Jahrestherapiekosten abweichen.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zanubrutinib + Obinutuzumab	siehe oben	1. Jahr				Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind bei Berücksichtigung einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab bei der vom pU vorgenommenen Aufteilung der Behandlungsdauer auf die ersten 2 Jahre plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind plausibel.
		94 637,59	1254,81	1120,00	97 012,40	
		1. Folgejahr				Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sowie den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.
		81 640,35	666,60	600,00	82 906,95	
Lisocabtagen maraleucel		224 500,00	831,50	600,00	225 931,50	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind im ambulanten Rahmen plausibel.
Axicabtagen-Ciloleucel ^c		225 292,93	831,50	600,00	226 724,43	Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Im Rahmen der stationären Gabe können die Jahrestherapiekosten abweichen.
a. Angaben des pU b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vorthherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen. c. nur für Patientinnen und Patienten nach 3 oder mehr systemischen Therapien FL: follikuläres Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.5 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass der Versorgungsanteil von Epcoritamab aufgrund des durch innovative Therapien dynamischen Marktumfeldes nicht abgeschätzt werden kann. Er erwähnt Kontraindikationen für die Behandlung mit Epcoritamab gemäß der Fachinformation [1] und geht davon aus, dass die Behandlung mit Epcoritamab überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

II 3 Literatur

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

1. AbbVie Deutschland. Tepkinly 4 mg/0,8 ml Injektionslösung [online]. 07.2026 [Zugriff: 18.08.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt [online]. 2025 [Zugriff: 11.08.2026]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
3. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M 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): 753-759. <https://doi.org/10.1111/bjh.15708>.
4. Sortais C, Lok A, Tessoulin B 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): 1595-1604. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04025-2>.
5. Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A 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. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0299-0>.
6. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2026 [Zugriff: 19.05.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Dezember [online]. 2025 [Zugriff: 25.02.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2025Bund_Dezember_2025.pdf.
8. BeiGene Germany. Zanubrutinib (Brukinsa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1039/#dossier>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zanubrutinib (follikuläres Lymphom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-130>.

10. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2025 [Zugriff: 08.09.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
11. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J 2020; 10(7): 74. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00340-z>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tafasitamab (follikuläres Lymphom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 15.04.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/G26-01>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tafasitamab (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, nach = 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Rituximab) [online]. 2026 [Zugriff: 20.08.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7902/2026-07-02_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-1274_BAnz.pdf.
14. AbZ Pharma. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln. Stand der Information: März. 2024.
15. Baxter Deutschland. Fachinformation Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: April. 2024.
16. BeOne Medicines Ireland. Fachinformation BRUKINSA160 mg Hartkapseln. Stand der Information: Oktober. 2025.
17. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation BREYANZI 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion. Stand der Information: November. 2025.
18. Kite Pharma. Fachinformation Yescarta. Stand der Information: November. 2025.
19. Novartis Pharma. Fachinformation Kymriah 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand der Information: September. 2025.
20. Reddy Holding. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Itruxredi. Stand der Information: Juli. 2025.
21. Roche Pharma. Fachinformation Lunsumio 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung / 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November. 2025.
22. Roche Pharma. Fachinformation Gazyvaro. Stand der Information: Dezember. 2025.

23. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2026; Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2026 [Zugriff: 18.08.2026]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/18840/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2026.pdf.

24. Gebro Pharma. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar. 2018.

25. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 2. Quartal 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 18.08.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/archiv/2026-2-ebm.pdf>.

26. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.

27. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog 2026 [online]. 2025 [Zugriff: 18.08.2026]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/17862/file/Fallpauschalenkatalog_2026_2025-11-19a.pdf.