

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mosunetuzumab (Lunsumio®)

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse aus GO29781	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Prämedikation, die Patient:innen vor einer Infusion von Lunsumio® zu verabreichen ist	22
Tabelle 1-14: Dosis von Lunsumio® für Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom.....	23
Tabelle 1-15: Klassifizierung ¹⁾ und Behandlung eines CRS.....	25
Tabelle 1-16: Verdünnung von Lunsumio®	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

-

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
CD	Cluster of Differentiation
CR	Vollständige Remission/Komplettremission (Complete remission)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome)
CYP450	Cytochrom P450
DI-CCNAE	Die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigende unerwünschte Nebenwirkung bezüglich Kognition und Bewusstsein (Driving-impacting cognition or consciousness neurologic adverse event)
DILI	Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (Drug-induced liver injury)
DOCR	Dauer des Vollständigen Ansprechens (Duration of complete response)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
EQ-5D-VAS	European Quality of Life 5 Dimension-Visual Analogue Scale
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
ICD	International statistical classification of diseases and related health problems
ID	Identifikation
IL 6	Interleukin 6
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (Infusion related reaction)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
ml	Milliliter
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PE	Polyethylen
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PO	Polyolefin
PP	Prolypropylen
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
r/r FL	Rezidivierendes oder refraktäres follikuläres Lymphom
RP2D	Empfohlene Phase II-Dosis (Recommended phase-2-dose)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLS	Tumor-Lyse-Syndrom
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfassungsordnung

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen
Kontaktperson	Dr. Linda Sarah Hoffmann E-Mail: grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mosunetuzumab
Handelsname:	Lunsumio®
ATC-Code:	L01XC
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45144
Pharmazentralnummer (PZN)	17611593 17617029
ICD-10-GM-Code	C82.0–C82.3
Alpha-ID	I116042 I116043 I116044 I116045

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Lunsumio® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.	03.06.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Nicht zutreffend		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Mosunetuzumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, dessen Umsatz in 12 Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. Euro gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht übersteigt. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patient:innen und Patient:innen-Gruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Es bedarf keiner Ausführungen zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Gemäß Abs. 1 Satz 1 Nummer 1 §12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) ist im Dossier folgende Fragestellung zu untersuchen:

Wie groß ist unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit das Ausmaß des Zusatznutzens von Mosunetuzumab zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit r/r FL, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben? Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudie GO29781 diskutiert.

In der nutzenbewertungsrelevanten GO29781-RP2D-Kohorte wurden insgesamt 90 Patient:innen mit einem r/r FL, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben, mit einer Mosunetuzumab-Monotherapie behandelt. Im Median haben die Patient:innen bereits drei Vortherapien erhalten. Zudem war ein relevanter Anteil an Hochrisikopatient:innen eingeschlossen (Patient:innen mit Rezidiv < 24 Monate unter Erstlinientherapie: 52,2 %; doppelt-refraktäre Patient:innen: 44,4 %). Diese Hochrisikopatient:innen zeigen eine verschlechterte Prognose hinsichtlich OS und PFS sowie ein schlechteres Ansprechen auf Folgetherapien. Die Patient:innen der GO29781-RP2D-Kohorte entsprechen sowohl im Hinblick auf allgemeine Charakteristika wie Alter und Geschlecht als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS dem deutschen Versorgungskontext. Tabelle 1-7 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse in den einzelnen Endpunkten.

Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse aus GO29781

Domäne	Endpunkt	Ergebnis
Mortalität	Gesamtüberleben	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 10 (11,1) Medianes OS (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
Morbidität	Progressionsfreies Überleben	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 42 (46,7) Medianes PFS (Monate); [95 %-KI]: 17,9; [10,9; n.e.]
	Tumoransprechen	Objektive Ansprechrates (n (%)); [95 %-KI]: 81,1; [71,8; 87,9]
		Vollständiges Ansprechen (n (%)); [95 %-KI]: 60,0; [49,7; 69,5]
		Partielles Ansprechen (n (%)); [95 %-KI]: 21,1; [14,0; 30,6]
		Stabile Erkrankung (n (%)); [95 %-KI]: 7,8; [3,8; 15,2]
		Progression (n (%)); [95 %-KI]: 10,0; [5,4; 17,9]
		Nicht evaluierbar (n (%)); [95 %-KI]: 0,0; [0,0; 4,1]
	Dauer des Ansprechens	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 16 (29,6) Mediane DOCR (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [18,7; n.e.]
		Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 29 (39,7) Mediane DOR (Monate); [95 %-KI]: 22,8; [13,7; n.e.]
	EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Schmerzen Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 42 (51,2) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: 6,4; [2,2; n.e.]
		Dyspnoe Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 0 (0,0) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
		Schlafstörungen Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 0 (0,0) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
		Fatigue Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 36 (43,9) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: 9,1; [3,3; n.e.]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Domäne	Endpunkt	Ergebnis
		Diarrhoe Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 0 (0,0) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
		Übelkeit und Erbrechen Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 23 (28,0) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [11,1; n.e.]
		Appetitverlust Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 0 (0,0) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
		Obstipation Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 0 (0,0) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
	EQ-5D VAS	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 25 (32,1) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [11,3; n.e.]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 31 (45,6) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [3,5; n.e.]
		Körperliche Funktion Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 21 (25,6) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [8,3; n.e.]
		Rollenfunktion Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 48 (58,5) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: 3,5; [1,0; 5,7]
		Emotionale Funktion Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 27 (33,8) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: 12,0; [6,4; n.e.]
		Kognitive Funktion Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 43 (53,8) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: 5,1; [2,1; n.e.]
		Soziale Funktion Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 42 (52,5) Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: 5,6; [1,0; n.e.]
	FACT-LymS	Patient:innen mit Ereignis (n (%)): 14 (17,3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Domäne	Endpunkt	Ergebnis
		Mediane Zeit bis Verschlechterung (Monate); [95 %-KI]: n.e.; [n.e.; n.e.]
Verträglichkeit	Generelle Verträglichkeit	UE (%); [95 %-KI]: 100,0; [95,9; 100,0]
		UE Grad ≥ 3 (%); [95 %-KI]: 68,9; [58,7; 77,5]
		UE Grad 3 (%); [95 %-KI]: 48,9; [38,8; 59,0]
		UE Grad 4 (%); [95 %-KI]: 18,9; [12,1; 28,2]
		UE Grad 5 (%); [95 %-KI]: 1,1; [0,2; 6,0]
		SUE (%); [95 %-KI]: 45,6; [35,7; 55,8]
		Behandlungsabbruch wegen UE (%); [95 %-KI]: 4,4; [1,7; 10,9]
	Spezifische Verträglichkeit	Zytokin-Freisetzungssyndrom nach ASTCT-Grad (%); [95 %-KI]: 44,4; [34,6; 54,7]
		Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Lee (%); [95 %-KI]: 45,6; [35,7; 55,8]
		Hämatologische Ereignisse (%); [95 %-KI]: 37,8; [28,5; 48,1]
		Hepatische Ereignisse, einschließlich DILI (%); [95 %-KI]: 13,3; [7,8; 21,9]
		Infektionen (%); [95 %-KI]: 51,1; [41,0; 61,2]
		Neurologische Ereignisse, einschließlich Fahrtüchtigkeit beeinträchtigende neurologische Ereignisse (DI-CCNAEs) (%); [95 %-KI]: 65,6; [55,3; 74,6]
		Pneumonitis oder ILD (%); [95 %-KI]: 1,1; [0,2; 6,0]
		Tumor-Flare-Reaktion (%); [95 %-KI]: 3,3; [1,1; 9,3]
		Tumor-Lyse-Syndrom (%); [95 %-KI]: 1,1; [0,2; 6,0]
		Hämophagozytäre Lymphohistiozytose (%); [95 %-KI]: 0,0; [0,0; 4,1]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Domäne	Endpunkt	Ergebnis
ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; DI-CCNAE: driving-impacting cognition or consciousness neurologic adverse event; DILI, Drug induced liver injury; DOCR: Dauer des Vollständigen Ansprechens; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy- Lymphoma Subskala; ILD: Interstitial lung disease; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		

Mosunetuzumab stellt als neuer, volllängen humanisierter bispezifischer Antikörper eine systemisch wirksame, potente und gut verträgliche Therapieoption dar, die das verfügbare Therapiespektrum für Patient:innen im Anwendungsgebiet grundlegend erweitert und zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs beiträgt. Durch die Zulassung von Mosunetuzumab steht Patient:innen mit r/r FL erstmals der neue Wirkmechanismus der simultanen Bindung an CD20 und CD3 zur Verfügung. Durch Mosunetuzumab werden endogene T-Zellen rekrutiert und aktiviert, um dann maligne B-Zellen zu eliminieren.

Über 80 % der stark vorbehandelten Patient:innen sprachen im Median 22,8 Monate auf die Behandlung mit Mosunetuzumab an. Bei 60,0 % der Patient:innen wurde ein kompletter Rückgang der Erkrankung beobachtet. Diese Komplettremission hielt mindestens 18,7 Monate an (mediane DOCR noch nicht erreicht). Nach 12 Monaten befanden sich noch 73,7 % und nach 24 Monaten noch 62,4 % der Patient:innen in CR. Eine solch lange Zeit ohne Therapiebedürftigkeit und Nachweis eines Rezidives ist vor allem vor dem Hintergrund des hohen Anteils an refraktären Patient:innen beachtenswert. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde bei der Hälfte der Patient:innen für 17,9 Monate verzögert. Neben der hohen Ansprechrate und der Verzögerung des Progresses konnte zudem ein positiver Trend für das OS beobachtet werden, nach 12 Monaten lag die Überlebensrate bei 93,0 %.

Mosunetuzumab geht bei guter Wirksamkeit einher mit einer gleichbleibenden Gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf hohem Niveau, die nicht durch aufgetretene UE beeinträchtigt wird. Die chemotherapiefreie Monotherapie zeigt ein gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil. Von den Patient:innen, die eine Neutropenie erfuhren, entwickelte kein:e Patient:in eine febrile Neutropenie. Der überwiegende Anteil der Neutropenien war nicht assoziiert mit schwerwiegenden Infektionen. CRS wurden als bekannte Klasseneffekte von T-Zell-vermittelten Therapien in überwiegend milden und moderaten Verläufen beobachtet und waren alle reversibel.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lunsumio [®] als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Mit Mosunetuzumab erreicht ein Großteil der schwer vorbehandelten Patient:innen der pivotalen GO29781-RP2D-Kohorte eine tiefe und langanhaltende Remission und damit einhergehend ein langes therapiefreies Intervall. Mosunetuzumab birgt damit das Potential, eine Therapierefraktärität bei schwerst vorerkrankten Patient:innen zu durchbrechen und bedeutet für die Patient:innen einen medizinisch relevanten Nutzen. Zudem besteht durch Mosunetuzumab als wirksame, chemotherapiefreie Therapieoption die Möglichkeit einer geringeren Therapielast, da die bekannten belastenden Nebenwirkungen und Langzeitfolgen einer Chemotherapie hier nicht auftreten.

Basierend auf den positiven Effekten in der Mortalität und Morbidität ergibt sich in Kombination mit dem Verträglichkeitsprofil und der gleichbleibenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Gesamtschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Lunsumio® (Mosunetuzumab) als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz der erzielten Fortschritte bei der Behandlung von Patient:innen mit fortgeschrittenem FL gilt die Erkrankung noch immer als unheilbar. Unter den derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen erleidet die Mehrheit aller Patient:innen im Lauf der Erkrankung ein Rezidiv, für das entsprechend eine Folgetherapie notwendig wird.

Neben der Belastung durch die rezidivierende Erkrankung selbst werden Patient:innen aufgrund der mit jeder weiteren Therapie einhergehenden körperlichen und psychischen Belastung in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Zudem müssen die Langzeitfolgen der Chemotherapien, die häufig ein hohes Toxizitätspotential bergen, für die i. d. R. bereits stark vorbehandelten Patient:innen beachtet und in den Folgetherapien vermieden werden.

Mit dem volllängen humanisierten bispezifischen anti-CD3/CD20-Antikörper Mosunetuzumab steht Patient:innen mit r/r FL ein neuer Therapieansatz zur Verfügung, der erstmalig in dieser Indikation Anwendung findet. Bei Patient:innen mit r/r FL, die zuvor mindestens zwei Therapien erhalten haben, konnten insgesamt hohe Ansprechraten unter der Therapie mit Mosunetuzumab erreicht werden.

Zusammenfassend stellt die Therapie mit Mosunetuzumab eine effektive, chemotherapiefreie Behandlungsmöglichkeit für Patient:innen mit r/r FL ab der 3. Therapielinie dar, die durch die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

stabilen Remissionen und lange Ansprechdauern zu einer langen progressionsfreien und therapiefreien Zeit verhilft. Zudem vermindert die Therapie chemotherapieassoziierte Langzeitfolgen und trägt zum Erhalt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lunsumio® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.	396–719
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Lunsumio® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.	Lunsumio® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	396–719
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lunsumio® als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben.	87.516,93 ¹⁾ –165.313,83 € Mittlere Jahrestherapiekosten: 89.348,19 € ²⁾
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ¹⁾ die Untergrenze entspricht den Kosten für eine mediane Behandlungsdauer ²⁾ basierend auf einer mittleren Anzahl von 8,2 Behandlungszyklen in GO29781		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation von Lunsumio® (Wirkstoff: Mosunetuzumab) entnommen.

Qualifikation der Ärzt:innen

Lunsumio® darf nur unter Überwachung von in der Anwendung von onkologischen Therapien qualifiziertem medizinischem Fachpersonal in einem Umfeld verabreicht werden, das medizinisch ausreichend ausgerüstet ist, um schwere Reaktionen wie das CRS zu behandeln.

Dosierung

Prophylaxe und Prämedikation

Lunsumio® ist gut hydrierten Patient:innen zu verabreichen.

Tabelle 1-13 gibt einen Überblick über die empfohlene Prämedikation bei CRS und infusionsbedingten Reaktionen. Die Patient:innen sind mindestens bis Zyklus 2 mit Corticosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika vorzubehandeln.

Tabelle 1-13: Prämedikation, die Patient:innen vor einer Infusion von Lunsumio® zu verabreichen ist

Patient:innen, die eine Prämedikation benötigen	Prämedikation	Verabreichung
Zyklen 1 und 2: alle Patient:innen Zyklus 3 und weitere Zyklen: Patient:innen, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS jeglichen Grades aufgetreten ist	Intravenöse Corticosteroide: Dexamethason 20 mg oder Methylprednisolon 80 mg	Verabreichung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Lunsumio® abschließen
	Antihistaminikum: 50–100 mg Diphenhydraminhydrochlorid oder entsprechendes orales oder intravenöses Antihistaminikum	Mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Lunsumio®
	Antipyretikum: 500–1 000 mg Paracetamol	
CRS: Cytokine release syndrome; mg: Milligramm		

Dosierung von Lunsumio®

Die empfohlene Dosis von Lunsumio® für jeden 21-Tage-Zyklus ist in Tabelle 1-14 angegeben.

Tabelle 1-14: Dosis von Lunsumio® für Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom

Tag der Behandlung		Dosis von Lunsumio®	Infusionsgeschwindigkeit
Zyklus 1	Tag 1	1 mg	Infusionen von Lunsumio® in Zyklus 1 sind über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden zu verabreichen.
	Tag 8	2 mg	
	Tag 15	60 mg	
Zyklus 2	Tag 1	60 mg	Wenn die Infusionen in Zyklus 1 gut vertragen wurden, können nachfolgende Infusionen von Lunsumio® über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht werden.
Zyklus 3 und weitere Zyklen	Tag 1	30 mg	
mg: Milligramm			

Dauer der Behandlung

Lunsumio® soll über 8 Zyklen verabreicht werden, es sei denn, bei den Patient:innen kommt es zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression.

Bei Patient:innen, die ein CR erreichen, ist keine weitere Behandlung über 8 Zyklen hinaus erforderlich. Patient:innen, die nach der Behandlung mit 8 Zyklen von Lunsumio® ein PR oder eine stabile Erkrankung erreichen, sollen 9 Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) verabreicht werden, es sei denn, es kommt zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression.

Verspätete oder versäumte Dosis

Wenn irgendeine Dosis in Zyklus 1 um > 7 Tage verspätet ist, ist die vorherige tolerierte Dosis zu wiederholen, bevor der vorgesehene Behandlungsplan wieder aufgenommen wird.

Wenn es zwischen Zyklus 1 und 2 zu einer Dosisunterbrechung kommt, die zu einem behandlungsfreien Intervall von ≥ 6 Wochen führt, ist Lunsumio® an Tag 1 in einer Dosis von 1 mg sowie an Tag 8 in einer Dosis von 2 mg zu verabreichen und dann an Tag 15 die geplante Zyklus-2-Behandlung mit 60 mg wieder aufzunehmen.

Wenn es ab Zyklus 3 zwischen den Zyklen zu einer Dosisunterbrechung kommt, die zu einem behandlungsfreien Intervall von ≥ 6 Wochen führt, ist Lunsumio® an Tag 1 in einer Dosis von 1 mg, an Tag 8 in einer Dosis von 2 mg und an Tag 15 wieder in der geplanten Dosis von 30 mg zu verabreichen.

Dosisanpassung

Bei Patient:innen, bei denen Reaktionen von Grad 3 oder 4 (z. B. schwerwiegende Infektion, Schübe der Tumorerkrankung, Tumor-Lyse-Syndrom) auftreten, ist die Behandlung

vorübergehend auszusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Ein CRS ist auf Basis des klinischen Bildes zu identifizieren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Patient:innen sind auf andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie, wie z. B. Infektionen/Sepsis, zu untersuchen und zu behandeln. Infusionsbedingte Reaktionen (IRR, Infusion related reaction) sind möglicherweise klinisch nicht von Manifestationen eines CRS zu unterscheiden. Besteht der Verdacht auf ein CRS oder eine IRR, sind die Patient:innen gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3 der Fachinformation zu behandeln.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patient:innen

Bei Patient:innen ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung von Lunsumio® erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Lunsumio® wurde bei Patient:innen mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Dosisanpassungen werden bei Patient:innen mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung aufgrund der Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) nicht für erforderlich gehalten.

Leberfunktionsstörung

Lunsumio® wurde bei Patient:innen mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Dosisanpassungen werden aufgrund der Pharmakokinetik (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) nicht für erforderlich gehalten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lunsumio® bei Kindern unter 18 Jahren wurde noch nicht ermittelt.

Art der Anwendung

Lunsumio® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Lunsumio® muss unter aseptischen Bedingungen und unter Aufsicht einer medizinischen Fachkraft verdünnt werden. Es ist als intravenöse Infusion über eine separate Infusionsleitung zu verabreichen. Verwenden Sie für die Verabreichung von Lunsumio® keinen Inline-Filter. Tropfkammerfilter können für die Verabreichung von Lunsumio® verwendet werden.

Die intravenösen Infusionen des ersten Zyklus von Lunsumio® sind über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden zu verabreichen. Wenn die Infusionen in Zyklus 1 gut vertragen werden, können die Infusionen der nachfolgenden Zyklen über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht werden.

Lunsumio® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung sind in Abschnitt „Hinweise zur Verdünnung“ und Tabelle 1-16 bzw. in Abschnitt 6.6 der Fachinformation zu finden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

CRS, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, sind bei Patient:innen aufgetreten, die Lunsumio® erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Anzeichen und Symptome umfassten Fieber, Schüttelfrost, Hypotonie, Tachykardie, Hypoxie und Kopfschmerzen. Infusionsbedingte Reaktionen sind klinisch möglicherweise nicht von Manifestationen eines CRS zu unterscheiden. CRS-Ereignisse traten überwiegend in Zyklus 1 auf und standen hauptsächlich mit der Verabreichung der Dosis an Tag 1 und Tag 15 in Zusammenhang.

Die Patient:innen sind mindestens bis Zyklus 2 mit Corticosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika vorzubehandeln. Vor der Verabreichung von Lunsumio® müssen die Patient:innen ausreichend hydriert werden. Die Patient:innen sind auf Anzeichen oder Symptome eines CRS zu überwachen. Die Patient:innen sind anzuweisen, sofort eine:n Ärzt:in aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von CRS auftreten. Ärzt:innen müssen je nach Bedarf eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab und/oder Corticosteroiden, einleiten (siehe Tabelle 1-15 bzw. Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Tabelle 1-15: Klassifizierung¹⁾ und Behandlung eines CRS

CRS-Grad	CRS-Behandlung ²⁾	Nächste geplante Infusion von Lunsumio®
Grad 1 Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Wenn ein CRS während der Infusion auftritt: • Die Infusion ist zu unterbrechen und die Symptome sind zu behandeln • Die Infusion ist nach Abklingen der Symptome mit der gleichen Geschwindigkeit wieder aufzunehmen	Die Symptome müssen vor der nächsten Infusion mindestens 72 h lang abgeklungen sein Patient:innen sind engmaschiger zu überwachen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	• Wenn die Symptome bei erneuter Verabreichung wieder auftreten, ist die laufende Infusion abubrechen Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt: • Die Symptome sind zu behandeln Wenn das CRS nach der symptomatischen Behandlung > 48 h anhält: • Dexamethason³⁾ und/oder Tocilizumab^{4,5)} in Betracht ziehen	
Grad 2 Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ und/oder Hypotonie, die keine Behandlung mit Vasopressoren erfordert, und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Low-Flow-Sauerstoff ⁶⁾ über eine Nasenkanüle oder mit „Blow-by“-Technik erfordert	Wenn ein CRS während der Infusion auftritt: • Die Infusion ist zu unterbrechen und die Symptome sind zu behandeln • Die Infusion ist nach Abklingen der Symptome mit 50 % der Geschwindigkeit wieder aufzunehmen • Wenn die Symptome bei erneuter Verabreichung wieder auftreten, ist die laufende Infusion abubrechen Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt: • Die Symptome sind zu behandeln Wenn nach Behandlung der Symptome keine Besserung eintritt: • Dexamethason³⁾ und/oder Tocilizumab^{4,5)} in Betracht ziehen	Die Symptome müssen vor der nächsten Infusion mindestens 72 h lang abgeklungen sein Die Prämedikation ist gegebenenfalls zu maximieren⁷⁾ Es ist zu erwägen, die nächste Infusion mit 50 % der Geschwindigkeit zu verabreichen, wobei der Patient:in engmaschiger zu überwachen ist
Grad 3 Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ und/oder Hypotonie, die eine Behandlung mit einem Vasopressoren (mit oder ohne Vasopressin) erfordert,	Wenn ein CRS während der Infusion auftritt: • Die laufende Infusion ist abubrechen • Die Symptome sind zu behandeln	Die Symptome müssen vor der nächsten Infusion mindestens 72 h lang abgeklungen sein Patient:innen sind für die nächste Infusion ins Krankenhaus einzuweisen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit High-Flow-Sauerstoff ⁸⁾ über eine Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske erfordert	• Dexamethason³⁾ und Tocilizumab^{4,5)} sind zu verabreichen Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt: • Die Symptome sind zu behandeln • Dexamethason³⁾ und Tocilizumab^{4,5)} sind zu verabreichen Wenn sich das CRS gegenüber Dexamethason und Tocilizumab als refraktär erweist: • Bis zur klinischen Besserung sind alternative Immunsuppressiva⁹⁾ und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös zu verabreichen	Die Prämedikation ist, wie angemessen, zu maximieren⁷⁾ Die nächste Infusion ist mit 50 % der Geschwindigkeit zu verabreichen.
Grad 4 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die eine Behandlung mit mehreren Vasopressoren (ausgenommen Vasopressin) erfordert, und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Sauerstoff durch positiven Druck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erfordert	Wenn das CRS während oder nach der Infusion auftritt: • Die Behandlung mit Lunsumio® ist dauerhaft zu beenden • Die Symptome sind zu behandeln • Dexamethason³⁾ und Tocilizumab^{4,5)} sind zu verabreichen Wenn sich das CRS gegenüber Dexamethason und Tocilizumab als refraktär erweist: • Bis zur klinischen Besserung sind alternative Immunsuppressiva⁸⁾ und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös zu verabreichen	

¹⁾ ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Die Prämedikation kann Fieber maskieren. Daher befolgen Sie bitte diese Behandlungsrichtlinien, wenn das klinische Bild mit einem CRS übereinstimmt

²⁾ Bei therapierefraktärem CRS sind andere Ursachen in Betracht zu ziehen, einschließlich hämophagozytärer Lymphohistiozytose

³⁾ Dexamethason ist intravenös in einer Dosis von 10 mg alle 6 h (oder Äquivalent) bis zur klinischen Besserung zu verabreichen

⁴⁾ In der Studie GO29781 wurde Tocilizumab intravenös in einer Dosis von 8 mg/kg verabreicht (nicht mehr als 800 mg pro Infusion), wie zur Behandlung des CRS erforderlich

⁵⁾ Wenn nach der ersten Dosis keine klinische Besserung der Anzeichen und Symptome des CRS eintritt, kann im Abstand von mindestens 8 h eine zweite Dosis von intravenösem Tocilizumab 8 mg/kg verabreicht werden (maximal 2 Dosen pro CRS-Ereignis). Innerhalb des jeweiligen Zeitraums von 6 Wochen der Behandlung mit Lunsumio®, darf die Gesamtzahl der Tocilizumab-Dosen 3 Dosen nicht überschreiten

⁶⁾ Low-Flow-Sauerstoff ist definiert als Sauerstoffzufuhr von < 6 l/Minute

⁷⁾ Siehe Tabelle 1-13 für zusätzliche Informationen

⁸⁾ High-Flow-Sauerstoff ist definiert als Sauerstoffzufuhr von ≥ 6 l/Minute

⁹⁾ Riegler L et al. (2019) (1)

BiPAP: Bilevel positive airway pressure, CPAP: Continuous positive airway pressure, CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom, mg: Milligramm

Schwerwiegende Infektionen

Bei Patient:innen, die Lunsumio® erhielten, sind schwerwiegende Infektionen wie Pneumonie, Bakteriämie, Sepsis oder septischer Schock aufgetreten, von denen einige lebensbedrohlich waren oder tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Nach Erhalt einer Infusion von Lunsumio® wurde bei Patient:innen eine febrile Neutropenie beobachtet.

Lunsumio® darf während aktiver Infektionen nicht verabreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Lunsumio® bei Patient:innen mit rezidivierenden oder chronischen Infektionen in der Anamnese (z. B. chronische, aktive Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus), mit Grunderkrankungen, die für Infektionen prädisponieren können, oder bei Patient:innen, die zuvor eine intensive immunsuppressive Behandlung erhalten haben, erwogen wird. Bei Bedarf sind dem:der Patient:in prophylaktische antibakterielle, antivirale und/oder antimykotische Arzneimittel zu verabreichen. Die Patient:innen sind vor und nach der Verabreichung von Lunsumio® auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Im Falle einer febrilen Neutropenie sind die Patient:innen auf eine Infektion zu untersuchen und gemäß den lokalen Richtlinien mit Antibiotika, Flüssigkeit und anderen unterstützenden Maßnahmen zu behandeln.

Schübe der Tumorerkrankung

Bei Patient:innen, die mit Lunsumio® behandelt wurden, wurde über Schübe der Tumorerkrankung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zu den Manifestationen gehörten neue oder sich verschlechternde Pleuraergüsse, lokalisierte Schmerzen und Schwellungen an den Stellen der Lymphomläsionen und Tumorentzündung. Entsprechend dem Wirkmechanismus von Lunsumio® sind Schübe der Tumorerkrankung nach der Verabreichung von Lunsumio® wahrscheinlich auf den Zustrom von T-Zellen in die Tumorherde zurückzuführen.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für Schübe einer Tumorerkrankung identifiziert. Bei Patient:innen mit großen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigungen und Morbidität aufgrund des Masseffekts infolge der Schübe der Tumorerkrankung. Patient:innen, die mit Lunsumio® behandelt werden, sind auf Schübe der Tumorerkrankung an kritischen anatomischen Lokalisationen zu überwachen und zu untersuchen.

Tumor-Lyse-Syndrom (TLS, Tumor lysis syndrome)

Bei Patient:innen, die Lunsumio® erhielten, wurde über TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vor der Verabreichung von Lunsumio® müssen die Patient:innen ausreichend hydriert sein. Bei Bedarf ist den Patient:innen eine prophylaktische urikostatische Therapie (z. B. Allopurinol, Rasburicase) zu verabreichen. Die Patient:innen sind auf Anzeichen oder Symptome eines TLS zu überwachen, insbesondere Patient:innen mit hoher Tumorlast oder schnell proliferierenden Tumoren sowie Patient:innen mit eingeschränkter

Nierenfunktion. Die klinische Chemie der Patient:innen ist zu überwachen und auffällige Laborwerte sind umgehend zu behandeln.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Lunsumio® verabreicht werden. Es wurden keine Studien mit Patient:innen durchgeführt, die kurz vorher Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Patientenpass

Der:die verschreibende Ärzt:in muss mit der:dem Patient:in die Risiken der Therapie mit Lunsumio® besprechen. Der:Dem Patient:in ist ein Patientenpass auszuhändigen und er/sie ist anzuweisen, diesen stets bei sich zu tragen. Der Patientenpass beschreibt die üblichen Anzeichen und Symptome eines CRS und enthält Anweisungen, wann ein:e Patient:in ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen muss.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine vorübergehende klinisch relevante Wirkung auf Cytochrom-P450 (CYP450)-Substrate mit engem therapeutischem Index (z. B. Warfarin, Voriconazol, Ciclosporin, etc.), kann nicht ausgeschlossen werden, da die Einleitung einer Behandlung mit Lunsumio® einen vorübergehenden Anstieg der Zytokinspiegel verursacht, der eine Hemmung von CYP450-Enzymen bewirken kann. Bei Einleitung einer Therapie mit Lunsumio® bei Patient:innen, die mit CYP450-Substraten mit engem therapeutischem Index behandelt werden, ist eine therapeutische Überwachung zu erwägen. Die Dosis des Begleitmedikaments ist bei Bedarf anzupassen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Lunsumio® und für mindestens 3 Monate nach der letzten Infusion von Lunsumio® eine effiziente Kontrazeption anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Lunsumio® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Lunsumio® wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mosunetuzumab/-Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen ist während der Behandlung mit Lunsumio® zu unterbrechen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. In den 26-wöchigen Toxizitätsstudien mit Cynomolgus-Affen wurden bei Expositionen (AUC, Area under the curve), die mit der Exposition (AUC) bei Patient:innen, die die empfohlene Dosis erhielten, vergleichbar waren, keine Beeinträchtigungen der männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lunsumio® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patient:innen, bei denen Ereignisse auftreten, die das Bewusstsein beeinträchtigen, sind entsprechend zu untersuchen und darauf hinzuweisen, nicht Auto zu fahren und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen, bis die Ereignisse abgeklungen sind.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patient:innen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Inkompatibilitäten

- Lunsumio® nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder über dieselbe Infusionsleitung verabreichen.
- Zur Verdünnung von Lunsumio® keine anderen Lösungsmittel als 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder als 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) verwenden, da deren Verwendung nicht geprüft wurde.
- Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Lunsumio® und Infusionsbeuteln mit produktberührenden Materialien aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyolefinen (PO) wie Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP) beobachtet. Darüber hinaus wurden keine Inkompatibilitäten mit Infusionssets oder Infusionshilfen mit produktberührenden Materialien aus PVC, PE, Polyurethan, Polybutadien, Silikon, Acrylnitril-Butadien-Styrol, Polycarbonat, Polyetherurethan, fluoriertem Ethylen-Propylen oder Polytetrafluorethylen oder mit Tropfkammerfiltermembranen aus Polyamid beobachtet.
- Keinen Inline-Filter verwenden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C–8 °C und für 24 Stunden bei 9 °C–30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeiten und -bedingungen beim Anwender und diese sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen vorgenommen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt „Dauer der Haltbarkeit“ bzw. Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Lunsumio® enthält keine Konservierungsmittel und ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt. Bei der Handhabung dieses Arzneimittels ist eine sachgemäße aseptische Technik anzuwenden. Nicht schütteln.

Hinweise zur Verdünnung

Lunsumio® muss vor der Verabreichung von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen in einem Infusionsbeutel aus PVC oder PO wie PE und PP, der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) enthält, verdünnt werden.

Für die Zubereitung von Lunsumio® sind eine sterile Nadel und Spritze zu verwenden. Nicht verwendete Mengen sind zu verwerfen.

Für die intravenöse Verabreichung ist eine separate Infusionsleitung zu verwenden.

Verwenden Sie für die Verabreichung von Lunsumio® keinen Inline-Filter.

Tropfkammerfilter können für die Verabreichung von Lunsumio® verwendet werden.

Vorbereitung für die Infusion

1. Aus dem Infusionsbeutel ein Volumen von 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) entnehmen, das gemäß nachstehender Tabelle **1-16** dem Volumen von Lunsumio® entspricht, welches für die Dosis des:der Patient:in benötigt wird und verwerfen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

2. Die benötigte Menge von Lunsumio® mit einer sterilen Spritze aus der Durchstechflasche entnehmen und durch Gabe in den Infusionsbeutel verdünnen. Die nicht verwendete, in der Durchstechflasche verbliebene Menge verwerfen.

Tabelle 1-16: Verdünnung von Lunsumio®

Tag der Behandlung		Dosis von Lunsumio®	Volumen von Lunsumio® in 9-mg/ml (0,9 %) oder 4,5-mg/ml (0,45 %)-Natriumchlorid-Injektionslösung	Größe des Infusionsbeutels
Zyklus 1	Tag 1	1 mg	1 ml	50 ml oder 100 ml
	Tag 8	2 mg	2 ml	50 ml oder 100 ml
	Tag 15	60 mg	60 ml	100 ml oder 250 ml
Zyklus 2	Tag 1	60 mg	60 ml	100 ml oder 250 ml
Zyklus 3 und weitere Zyklen	Tag 1	30 mg	30 ml	100 ml oder 250 ml
mg: Milligramm, ml: Milliliter				

3. Die Infusionslösung durch langsames Umdrehen des Infusionsbeutels vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
4. Den Infusionsbeutel auf Partikel prüfen und falls vorhanden entsorgen.
5. Das Abzieh-Etikett aus der Gebrauchsinformation auf den Infusionsbeutel kleben.

Zu den Aufbewahrungsbedingungen der Infusionsbeutel siehe Abschnitt „Dauer der Haltbarkeit“ bzw. Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Beseitigung

Die Freisetzung von Pharmazeutika in die Umwelt ist zu minimieren. Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser entsorgt werden und die Beseitigung über den Hausmüll ist zu vermeiden.

Die folgenden Punkte sind bei der Verwendung und Beseitigung von Spritzen und anderen scharfen medizinischen Gegenständen unbedingt zu beachten:

- Nadeln und Spritzen dürfen niemals wiederverwendet werden.
- Alle gebrauchten Nadeln und Spritzen müssen in einen Behälter für scharfe und spitze Gegenstände (durchstichsicheren Einwegbehälter) gegeben werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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