

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mosunetuzumab (Lunsumio[®])

Roche Pharma AG

Modul 3 A

Mosunetuzumab als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben

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

Stand: 20.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	50
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	64
3.4.4 Informationen zum Risiko-Management-Plan.....	65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	67
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	68
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	68
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	69
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach Ann-Arbor-Klassifikation	14
Tabelle 3-2: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI).....	16
Tabelle 3-3: Risikograd und Gesamtüberleben nach FLIPI-Score	16
Tabelle 3-4: Fünfjahresprävalenz der NHL, nach Altersgruppe und Geschlecht, 2016 bis 2018, in Deutschland (Datenstand 21.12.2021)	21
Tabelle 3-5: Rohe Inzidenzraten des FL (je 100 000 Einwohner:innen), nach Altersgruppe und Geschlecht, 2016 bis 2018, in Deutschland (Datenstand 21.12.2021).....	22
Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation von Mosunetuzumab in den Kalenderjahren 2022 bis 2027.....	27
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Mosunetuzumab infrage kommen im Jahr 2022.....	28
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	46
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	47
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	48
Tabelle 3-18: Prämedikation, die Patient:innen vor einer Infusion von Lunsumio® zu verabreichen ist	52
Tabelle 3-19: Dosis von Lunsumio® für Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom.....	53
Tabelle 3-20: Klassifizierung ¹⁾ und Behandlung eines CRS.....	55
Tabelle 3-21: Verdünnung von Lunsumio®	62
Tabelle 3-22: Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ – Maßnahmen	65

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung 65

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 69

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) des FL in Deutschland in den Kalenderjahren 1999 bis 2018, altersstandardisiert nach Europastandard	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AUC	Area under the curve
BCL2	B-cell lymphoma-2
BiPAP	Bilevel positive airway pressure
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
B-NHL	NHL der B-Zelllinie
CD	Unterscheidungsgruppen Antigen (Cluster of differentiation antigen)
CPAP	Continuous positive airway pressure
CR	vollständige Remission/Komplettremission (Complete remission)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome)
CYP450	Cytochrom P450
d. h.	das heißt
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
dl	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European public assessment report)
EU	Europäische Union
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular lymphoma international prognostic index
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IRR	Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion related reactions)
h	Stunde(n)
HPF	High power field
ICD	International classification of diseases
i. d. R.	In der Regel

IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International unit
i.v.	Intravenös
LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing authorisation holder)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mPFS	Medianes progressionsfreies Überleben
N	nodal
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NI-PASS	Nicht-interventionelle Post-Autorisierungsstudie (Non-interventional post-authorization safety study)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
u. a.	unter anderem
PBRER	Regelmäßiger Bericht zur Nutzen-Risiko-Bewertung (Periodic benefit-risk evaluation report)
PE	Polyethylen
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PO	Polyolefinen
PP	Polypropylen
PR	Partielles Ansprechen (Partial response)
PSUR	regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic safety update report)
PVC	Polyvinylchlorid
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk management plan)
r/r	Rezidivierend oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
TLS	Tumor-Lyse-Syndrom (Tumor lysis syndrome)
w&w	Abwartendes Beobachten (Watch & wait)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
z. B.	Zum Beispiel

ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
-----	--------------------------------

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Lunsumio® (Mosunetuzumab) als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben (1). 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 zwölf Kalendermonaten den Betrag von 50 Mio. Euro gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht übersteigt (2–4).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Daher müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V für Orphan Drugs unterhalb der Umsatzschwelle keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patient:innen und Patientengruppen 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 ZVT. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand der die Zulassung begründenden Phase-I/II Studie GO29781.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens von Mosunetuzumab muss kein Nachweis zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer ZVT vorgelegt werden (siehe Abschnitt 3.1.1).

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für den Abschnitt 3.1 wurde die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen. Weiterhin wurden der Beschluss der Europäischen Kommission zur Orphan Designation sowie die Gesetzestexte der EG und das SGB V als Quellen verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Mosunetuzumab: Stand: Juni 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023719> [aufgerufen am: 09.06.2022].
2. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products; 2000.
3. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 10. Dezember 2021 (BGBl. I S. 473) geändert worden ist [cited 14.04.2022].: Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 10.12.2021 I 473; 2021.
4. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 12.11.2021 über die Ausweisung des Arzneimittels "Mosunetuzumab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates; 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das FL ist eine maligne Erkrankung der B-Zell-Reihe des lymphatischen Systems und eine Unterform der Non-Hodgkin-Lymphome (B-NHL). Die NHL stellen mit 80–85 % der Fälle die größte Gruppe der Lymphome mit über 35 Subtypen dar. Im klinischen Gebrauch werden indolente und aggressive Lymphome unterschieden (1–5). Indolente NHL sind durch eine langsame Proliferation der Tumorzellen gekennzeichnet, aggressive NHL dagegen durch eine schnelle Proliferation unter Beteiligung extralymphatischer Organe und damit einhergehend einem aggressiveren klinischen Verlauf. Das FL ist das häufigste indolente B-NHL in Westeuropa und den USA (6, 7). Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt zwischen 60–65 Jahren (6, 8). Das Erkrankungsrisiko von Kindern und jungen Erwachsenen ist hingegen sehr gering (9). Frauen erkranken geringfügig häufiger als Männer (10). In Deutschland erkranken jährlich über 3 000 Menschen neu an FL (9).

Ätiologie und Pathogenese

Die genauen Ursachen der Erkrankung sind bis heute nicht bekannt. Als mögliche Risikofaktoren werden unter anderem (u. a.) eine positive Familienanamnese, Rauchen, Übergewicht und Exposition gegenüber chemischer Noxen wie beispielsweise Herbizide/Pestizide diskutiert (7, 10).

Das FL entwickelt sich aus den B-Zellen der Keimzentren. Bei etwa 90 % der Patient:innen ist eine t(14;18)-Translokation nachweisbar, die zur Fusion des Immunglobulin-Schwerketten-Gens auf Chromosom 14 und des Gens des Apoptose-Regulators BCL2 (B-cell lymphoma-2) auf Chromosom 18 führt (6, 10, 11). Durch diese chromosomale Translokation kommt es zu einer Überexpression des anti-apoptotischen BCL2-Proteins und folglich zu einer verlängerten Überlebenszeit transformierter Zellen sowie deren Akkumulation im lymphatischen Gewebe (6, 7, 10). Die t(14;18)-Translokation allein ist nicht kausal für die Entwicklung eines FL, kann jedoch die Akquisition weiterer Alterationen begünstigen. Häufig sind Gene betroffen, die direkt oder indirekt an Chromatin-Modifikationsprozessen beteiligt sind, was auf eine wichtige Rolle epigenetischer Veränderungen in der Lymphomgenese hindeutet (11, 12).

Klinisches Bild und Symptomatik

Das FL ist durch einen in der Regel (i. d. R.) langsam fortschreitenden Verlauf charakterisiert. In frühen Stadien können viele Patient:innen entsprechend lange Zeit asymptomatisch sein. Über 80 % der FL werden erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert (7). Typischerweise treten zunächst meist schmerzlose Lymphknotenschwellungen auf, welche am Hals, im Bereich der Achseln, des Abdomens oder seltener in der Leistenregion lokalisiert sein können (8). Diese können über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen, insbesondere wenn keine oberflächlichen Lymphknoten betroffen sind. Begleitend können auch unspezifische Beschwerden wie Leistungsabfall, Müdigkeit und Appetitlosigkeit auftreten. Bei weniger als einem Viertel der Patient:innen können sogenannte B-Symptome (ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts in den letzten sechs Monaten, Fieber über 38 °C für länger als zwei Wochen ohne einen Hinweis auf eine Infektion, Nachtschweiß mit der Notwendigkeit von Wäschewechseln) beobachtet werden (8, 10). Am häufigsten treten hierbei Nachtschweiß, gefolgt von Gewichtsverlust und seltener Fieber auf (13).

Darüber hinaus ist eine Beteiligung des Knochenmarks bei über 70 % der Patient:innen feststellbar (6), die zu einer Beeinträchtigung der Hämatopoese (hämatopoetische Insuffizienz) und folglich zu Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie führen kann. Extranodale Manifestationen können neben dem Knochenmark prinzipiell alle Organsysteme betreffen, sind aber wesentlich seltener (6, 10). Eine histologische Transformation des FL in eine aggressive Form, meist in das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma), tritt im Laufe der Erkrankung bei bis zu 70 % der Patient:innen auf, wobei das jährliche Transformationsrisiko 2–3 % beträgt (6, 11, 14, 15).

Diagnostik

Histologie

Für eine gesicherte Diagnose des FL soll neben einer körperlichen Untersuchung, Laboranalysen, Knochenmarkpunktion und bildgebender Verfahren eine histologische und immunhistochemische Untersuchung von Lymphknotengewebe erfolgen (7, 10). Hierzu soll eine möglichst große Gewebebiopsie gewonnen werden, wobei ein ganzer exzidiertes Lymphknoten einer Stanzbiopsie vorzuziehen ist. Ein rein zytologisches Aspirat ist aufgrund des möglicherweise heterogenen Lymphom-Gewebes hingegen nicht ausreichend (7, 8, 10). Die entarteten Zellen des FL bestehen aus B-Lymphozyten verschiedener Entwicklungsstadien, den Zentrozyten und Zentroblasten, wobei die Zahl der Zentroblasten ausschlaggebend für die Aggressivität des Tumor ist (6). Gemäß der WHO-Klassifikation wird das FL anhand der Anzahl der Zentroblasten pro Gesichtsfeld in die Grade I-III eingeteilt (16):

- Grad I: 0–5 Zentroblasten/HPF
- Grad II: 6–15 Zentroblasten/HPF
- Grad III: > 15 Zentroblasten/ HPF

(HPF, High power field; Gesichtsfeld bei 40-facher Vergrößerung)

Das FL Grad III wird weiter in die Grade IIIA und IIIB unterteilt. Während bei Grad IIIA, das einen indolenten Verlauf aufweist, Zentrozyten nachweisbar sind, dominierten bei Grad IIIB überwiegend Zentroblasten. Biologisch und klinisch wird das FL Grad IIIB als aggressives Lymphom betrachtet und wie das DLBCL behandelt (6, 7).

Ergänzend zur Histologie soll eine immunhistochemische Untersuchung zur Abklärung der B-Zell-Natur des Lymphoms (CD20, CD79a Unterscheidungsgruppen Antigen [Cluster of differentiation antigen]), des Keimzentrumsphänotyps (CD10, BCL6) und der Malignitätskriterien (zum Beispiel [z. B.] erniedrigte intrafollikuläre Proliferation, BCL2-Expression) durchgeführt werden (8, 10).

Stadieneinteilung

Neben der histologischen Klassifikation erfolgt eine Stadieneinteilung in die Ausbreitungsstadien I-IV gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation (siehe Tabelle 3-1). Kriterien für die Einteilung sind die Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen (LK-Regionen) sowie extranodalen Herde und deren Lokalisation in Bezug auf das Zwerchfell.

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen LK-Region (I/N) oder Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr LK-Regionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer LK-Regionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr LK-Regionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und LK-Befall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von LK
E: extranodal; LK: Lymphknoten; N: nodal Quelle: (7)	

Während die Stadien I–II als lokalisierte Stadien betrachtet werden, in denen eine potentielle Heilung möglich ist, gelten die Stadien III–IV als fortgeschrittene Stadien, für die bislang keine kurative Therapie etabliert ist (8, 10, 17). Die Therapie des FL basiert maßgeblich auf dem Ausbreitungsstadium; in den fortgeschrittenen Stadien III–IV zusätzlich auf der klinischen Symptomatik (7, 8).

Prognose und prognostische Faktoren

Aufgrund der indolenten Natur des FL geht die Erkrankung für viele Patient:innen mit einer langen Überlebenszeit einher. Bei ca. 80 % der Patient:innen liegt diese im Bereich von nahezu 2 Jahrzehnten (18). Für die Prognose des FL spielt die Länge der progressionsfreien Zeit unter

Erstlinientherapie eine wesentliche Rolle. Ca. 10–20 % der Patient:innen erleidet ein Rezidiv innerhalb von 24 Monaten während der Erstlinientherapie (im Folgenden Frührezidiv genannt) und weisen eine deutlich geringere 5-Jahresüberlebensrate im Bereich von 26–50 % auf (19). Bei einem zusätzlichen Anteil an Patient:innen kommt es zu Therapierefraktärität (Rezidiv < 6 Monate während Erstlinientherapie). Patient:innen, die refraktär gegenüber einer Therapie mit anti-CD20-Antikörper und Alkylanzien sind, werden auch als doppelt-refraktär bezeichnet. Diese Patient:innen werden häufig neben den Patient:innen mit Frührezidiv und transformiertem FL als Hochrisikopatient:innen eingestuft (10, 18, 20). Neben dem teils erheblich verringerten Gesamtüberleben (OS, Overall survival), weisen Hochrisikopatient:innen zudem im weiteren Erkrankungsverlauf häufig ein verkürztes progressionsfreies Überleben (PFS, Progression free survival), ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, ein schlechteres Ansprechen auf die Folgetherapie sowie eine verkürzte Zeit bis zur Folgetherapie auf (19, 21–27).

Ungeachtet des Zeitpunkts des Rezidivs konnte zudem beobachtet werden, dass die Überlebensraten generell mit einer steigenden Anzahl an Therapielinien abnimmt. Dies gilt sowohl für das PFS als auch OS, wie Versorgungsdaten zeigen (20, 26–28). So wurde ein medianes PFS (mPFS) in der 1. Therapielinie zwischen 4,8–10,6 Jahren, in der 2. Linie zwischen 1,5–3,5 Jahren, in der 3. Linie zwischen 0,8–2,4 Jahren und ab der 4. Linie zwischen 0,4–0,7 Jahren berichtet (20, 26–29). In ähnlicher Weise wurde eine kontinuierliche Abnahme des medianen OS beobachtet: 7,6–11,7 Jahre (2. Linie), 4,8–8,8 Jahre (3. Linie), 5,3 (4. Linie) und $\leq 3,1$ Jahre ab der 5. Therapielinie (26, 28).

Darüber hinaus konnten prognostische Faktoren identifiziert werden, die zur Abschätzung des patientenindividuellen Risikos dienen. Hierfür hat sich u. a. der Follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) bzw. FLIPI2 etabliert, in den folgenden Faktoren eingehen (siehe Tabelle 3-2): Anzahl bzw. Durchmesser der befallenen Lymphknotenregionen (LK-Regionen), Alter, Ann-Arbor-Stadium, Erhöhung von Serum-Markern (Lactatdehydrogenase [LDH] bzw. β 2-Mikroglobulin) und Hämoglobinkonzentration. Für jeden Faktor wird bei günstiger Ausprägung 0 (Null), bei ungünstiger Ausprägung 1 Punkt vergeben und entsprechend der Punktzahl das individuelle Risiko des:der Patient:in ermittelt (14, 30–33). Ein hoher FLIPI-Score ist mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich OS als auch PFS (siehe Tabelle 3-3) verbunden (10).

Tabelle 3-2: Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

Parameter	FLIPI	FLIPI2
LK-Regionen	> 4 LK-Regionen	Längster Durchmesser des größten LK < 6 cm
Alter	> 60 Jahre	> 60 Jahre
Serum-Marker	LDH erhöht	β2-Mikroglobulin erhöht
Stadium	Fortgeschrittenes Stadium III–IV (Ann-Arbor- Stadium)	Beteiligung des Knochenmarks
Hämoglobin	< 12 g/dl	< 12 g/dl
Risikofaktoren: 0–1: Niedriges Risiko; 2: Intermediäres Risiko; 3–5: Hohes Risiko		
dl: Deziliter, FLIPI: Follicular lymphoma international prognostic index, g: Gramm, LDH: Lactatdehydrogenase, LK: Lymphknoten Quellen: (7, 17)		

Tabelle 3-3: Risikograd und Gesamtüberleben nach FLIPI-Score

FLIPI-Score	5-Jahres PFS	5-Jahres OS	10-Jahres OS
0-1	68–79 %	91–95 %	62–71 %
2	58–62 %	83–93 %	48–51 %
3–5	44–51 %	66–83 %	34–36 %
FLIPI: Follicular lymphoma international prognostic index; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben Quellen: (7, 10, 34)			

Therapiestruktur

Die Therapieentscheidung ist patientenindividuell und richtet sich – wie bereits erwähnt – maßgeblich nach dem Ausbreitungsstadium. Zudem werden Alter, Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Patientenpräferenzen und ggf. Vortherapien berücksichtigt.

Erstlinientherapie

Bei Patient:innen in den lokalisierten Stadien I–II ohne Bulk kann mit einer lokalen Strahlentherapie ggf. in Kombination mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab begonnen werden. Dadurch können eine potentielle Heilung sowie eine langjährige Remission erzielt werden (7, 10). Jedoch wird ein gewisser Anteil an Patient:innen im Stadium I oder II trotz initialer Krankheitskontrolle progredient. Diese Patient:innen können folglich einer Folgetherapie bedürfen (7). Für Patient:innen in den fortgeschrittenen Stadien III–IV ist aktuell keine kurative Behandlung möglich.

Ziele der Therapie sind die Linderung krankheitsbedingter Symptome, eine Verlängerung des PFS und – soweit möglich – OS und damit eine langjährige Kontrolle der Erkrankung bei möglichst guter Lebensqualität. Bei asymptomatischen Patient:innen mit niedriger Tumorlast ist zunächst ein abwartendes Beobachten (w&w, Watch & wait-Strategie) indiziert. Bei Fortschreiten der Erkrankung und Auftreten krankheitsassoziierter Symptome wird eine

medikamentöse Behandlung bestehend aus Induktions- und Erhaltungstherapie eingeleitet (7). Als Standard für die Induktionstherapie gilt die Immunchemotherapie, das heißt (d. h.) die Kombination aus einem anti-CD20-Antikörper (Rituximab bzw. Obinutuzumab) und Chemotherapie, meist bestehend aus einem oder mehreren Zytostatika der Substanzklassen Alkylanzien, Antrazykline, Vinca-Alkaloide und Antimetabolite sowie einem Glucocorticoid. Nach Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission wird die Behandlung i. d. R. mit dem anti-CD20-Antikörper als Monotherapie fortgesetzt (Erhaltungstherapie) (7, 8, 10).

Therapie bei Rezidiv/Refraktärität

Vor Einleitung einer Zweitlinien- oder Folgetherapie sollte erneut eine histologische Untersuchung durchgeführt werden, um eine Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Die Auswahl der Folgetherapie richtet sich nach der Art und dem Ansprechen auf die Vortherapie, der Zeit bis zum Rezidiv, der klinischen Symptomatik, dem Alter, den Komorbiditäten sowie der Präferenz der Patient:innen. Bei asymptomatischen Patient:innen ist analog zur Erstlinientherapie eine w&w-Strategie vertretbar. Symptomatische Patient:innen, bei denen zwei Jahre nach vorangegangener Immunchemotherapie oder später ein Rezidiv auftritt, sollen vorrangig erneut eine Immunchemotherapie, ggf. unter Anwendung des gleichen Therapieschemas, erhalten. Bei Ansprechen auf die Immunchemotherapie in der Induktionsphase, soll die Behandlung mit dem Antikörper (Monotherapie) als Erhaltungstherapie fortgeführt werden. Bei Refraktärität gegen Rituximab wird ein Wechsel zu Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin als Induktionstherapie mit anschließender Obinutuzumab-Erhaltungstherapie empfohlen (7, 10, 17). Für Patient:innen mit Rezidiv, die nicht für eine Immunchemotherapie geeignet sind, kann die Radioimmuntherapie (RIT) als Möglichkeit diskutiert werden (7, 10). Kriterium hierfür ist eine Knochenmarksinfiltration unter 20 % (10).

Sollte es zu einem frühen Rezidiv bzw. Krankheitsprogress kommen, d. h. nach weniger als zwei Jahren unter Erstlinientherapie, sollten bei geeigneten Patient:innen andere Therapieverfahren (z. B. eine myeloablative Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) eingesetzt werden (7, 10). Die ASZT als alternative Therapieoption richtet sich vor allem an jüngere Patient:innen mit Frührezidiv, nicht aber an Patient:innen mit Chemotherapie-resistenter Erkrankung (10). Bei therapierefraktären Patient:innen bzw. Patient:innen mit Rezidiv nach einer ASZT kann eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) erwogen werden. In Frage kommt diese Therapieoption hauptsächlich für jüngere Patient:innen mit gutem Allgemeinzustand (7). Für Patient:innen mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer oder mehreren Vortherapien ist die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid eine weitere Therapieoption (7, 10, 17). Zudem ist der Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor Idelalisib zugelassen für Patient:innen, die refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien sind (7, 10, 17). Neben den genannten Optionen empfehlen die Leitlinien insbesondere für Patient:innen mit Frührezidiv eine Behandlung mit experimentellen Ansätzen im Rahmen klinischer Studien. Seit April 2022 ist mit Tisagenlecleucel die erste CAR (Chimeric antigen receptor)-T-Zell Therapie für Patient:innen mit r/r FL für die Drittlinientherapie in der Europäischen Union (EU) zugelassen worden (35).

Zielpopulation

Die Zielpopulation für Mosunetuzumab ergibt sich aus der Fachinformation: „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“ (36).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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 (26, 37), 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 (38, 39). 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.

Ziele der Behandlung von Patient:innen mit r/r FL sind folglich:

- Erreichen einer möglichst langen progressionsfreien und therapiefreien Zeit
- Erhalt der Lebensqualität
- Vermeidung von therapiebedingter Toxizität

Sowohl Remissionsdauer als auch Überlebenszeit von FL-Patient:innen nehmen – wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt – mit jedem weiteren Rezidiv unter den verfügbaren Therapieoptionen ab (20, 27–29). Während das mPFS in der Erstlinientherapie noch bei > 7 Jahren liegt, beträgt es ab der 3. Therapielinie nur noch < 2,5 Jahre. Auch die Ansprechdauer sowie die Komplettremissionsraten verringern sich nach jedem Rezidiv (26, 29). Insbesondere therapierefraktäre Patient:innen mit Frührezidiv während der Erstlinientherapie haben eine schlechtere Prognose im weiteren Erkrankungsverlauf (18, 21, 22, 26, 27, 40). Therapiemöglichkeiten für Patient:innen, bei denen es wiederholt zum Therapieversagen bzw. zum erneuten Rezidiv kommt, sind jedoch beschränkt, womit ein erhöhter Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapien besteht.

Die deutschen Leitlinien nennen als Induktionstherapieoption für Patient:innen, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben, die Kombination aus Rituximab und Lenalidomid. Für doppelt-refraktäre Patient:innen wird Idelalisib empfohlen (7, 10). Mit der Kombinationstherapie aus Rituximab und Lenalidomid konnte bislang eine objektive Ansprechrate von 70–80 % und Komplettremissionen (CR, Complete remission) von 35–41 % erreicht werden. Über ein Drittel bis die Hälfte der Patient:innen entwickelten jedoch eine Neutropenie höheren Grades (Grad 3–4) (41, 42). Verbleibende Therapieoptionen, wie die Wiederholung einer Immunochemotherapie oder ASZT bzw. alloSZT, sind entweder beschränkt auf eine selektierte Patientengruppe oder mit therapieassoziierten Toxizität verbunden, was erneut eine hohe Therapielast für die ohnehin meist stark vorbehandelten Patient:innen mit r/r FL mit sich zieht.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass für das meist stark vorbehandelte Patientenkollektiv ein individuell ausgeprägter Bedarf an neuen effektiven und gut verträglichen Therapieansätzen zur Behandlung des r/r FL ab der dritten Therapielinie zur Verlängerung der progressionsfreien und therapiefreien Zeit unter Erhalt der Lebensqualität besteht. Auch die deutschen Leitlinien verweisen auf den Stellenwert neuer, innovativer Therapieverfahren, was den hohen therapeutischen Bedarf in diesem Anwendungsgebiet aufzeigt.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Mosunetuzumab

Der Krankheitsverlauf von Patient:innen mit r/r FL ist geprägt von immer kürzer werdenden Remissionsphasen und einer sich aufbauenden Therapielast mit einhergehenden additiven Toxizitätseffekten.

Mit dem volllängigen 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 (43). In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie GO29781 wurde Mosunetuzumab als Monotherapie zur Behandlung des r/r FL untersucht. In GO29781 war ein relevanter Anteil an Patient:innen eingeschlossen, deren bisheriger Krankheitsverlauf, wie in 3.2.1 dargestellt, mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Die Studienpopulation schließt einen hohen Anteil an Patient:innen mit Frührezidiv, Doppelt-Refraktärität und hohem FLIP-Index (≥ 3) ein und trifft damit ein Patientenbild, welches einen hohen therapeutischen Bedarf aufweist.

Insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Hochrisikopatient:innen in GO29781, einschließlich refraktärer Patient:innen, erzielt die Therapie mit Mosunetuzumab hohe Ansprechraten, lange Ansprechdauern und damit einhergehend stabile Remissionen. Dies bedeutet für Patient:innen lange rezidivfreie Zeiten und damit verbunden lange therapiefreie Intervalle. Mosunetuzumab wird als Monotherapie über einen begrenzten Therapiezeitraum verabreicht (in GO29781 wurden im Median 8 Zyklen bzw. im Mittel 8,2 Zyklen gegeben (36, 44)) und zeigt eine gute Verträglichkeit. Die Infusion mit Mosunetuzumab kann als ambulante Therapie außerdem auch außerhalb von spezialisierten Zentren erfolgen. Neben der begrenzten

Therapiedauer ist dies eine weitere Entlastung für die Patient:innen. Zudem bedarf es – anders als bei zellbasierten Therapien – keiner besonderen Infrastruktur oder zusätzlicher Herstellungs- bzw. Prozessierungsschritte, was mit geringeren Kosten für das Gesundheitswesen einhergeht. Durch das neuartige Wirkprinzip des bispezifischen anti-CD20/anti-CD3-Antikörpers, das erstmalig Anwendung in der Therapie des FL findet, wird das therapeutische Spektrum in dieser Indikation nachhaltig erweitert und der therapeutische Bedarf gedeckt.

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 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Anwendungsgebiet von Mosunetuzumab gemäß der Fachinformation ist wie folgt definiert:

„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.“ (36).

Prävalenz

Daten zur Prävalenz des FL (International classification of disease [ICD]-10 Code C82) in Deutschland werden von der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) nicht gesondert ausgewiesen, sondern ausschließlich als Bestandteil der gesamten Gruppe der NHL (ICD-10 Code C82-C88). Dem ZfKD zufolge lag die Fünfjahresprävalenz – also die Anzahl der lebenden Patient:innen, die innerhalb der vergangenen fünf Jahre neu an einem NHL erkrankt sind – im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2018 bei 64 920 Personen (29 367 Frauen und 35 553 Männer) (Datenstand 21.12.2021) (45). In Tabelle 3-4 sind die fünfjahresprävalenten Fallzahlen und Raten (je 100 000 Einwohner) der Jahre 2016 bis 2018 nach Altersgruppe und Geschlecht dargestellt.

Tabelle 3-4: Fünfjahresprävalenz der NHL, nach Altersgruppe und Geschlecht, 2016 bis 2018, in Deutschland (Datenstand 21.12.2021)

Alter von–bis	Kennzahlen	2016		2017		2018	
		w	m	w	m	w	m
0–44	Fünfjahres- prävalenz Fallzahlen	1 926	3 179	1 905	3 175	1 883	3 083
45–54		3 063	4 258	2 987	4 277	2 934	4 088
55–64		5 436	6 691	5 519	6 780	5 478	6 829
65–74		7 703	9 239	7 626	9 107	7 354	8 833
75+		11 401	11 889	11 654	12 559	11 718	12 720
0–44	Fünfjahres- prävalenz Raten (je 100.000 Einwohner)	9,9	15,3	9,7	15,3	9,6	14,8
45–54		46,7	63,7	46,7	65,6	47,5	65,1
55–64		93,3	117,8	92,7	116,4	89,8	113,9
65–74		178,0	237,5	173,8	231,3	165,9	222,4
75+		204,9	318,9	208,2	331,4	208,1	330,5

m: männlich; w: weiblich
Quelle: (45, 46)

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Daten zur Prävalenz des NHL in Deutschland aus der Datenbank des ZfKD zeigen, dass in jeder Altersgruppe die Fünfjahresprävalenz (je 100 000 Einwohner) bei Männern höher ausfällt als bei Frauen.

Altersspezifische Unterschiede

Die Daten zur Prävalenz des NHL in Deutschland aus der Datenbank des ZfKD zeigen, dass eine eindeutige Altersabhängigkeit des NHL vorliegt. Die höchste Fünfjahresprävalenz (je 100 000 Einwohner) liegt bei den über 75-Jährigen vor. Eine ähnlich hohe Prävalenz findet sich lediglich bei Einwohner:innen mit einem Alter zwischen 65 und 74 Jahren.

Inzidenz

Daten zur Inzidenz des FL in Deutschland konnten der Datenbank des ZfKD entnommen werden. Dem ZfKD zufolge waren im Kalenderjahr 2018 3 164 Personen (1 573 Frauen und 1 591 Männer) neu an einem FL erkrankt (Datenstand 21.12.2021) (47). Die rohen altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) der Kalenderjahre 2016 bis 2018 sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Rohe Inzidenzraten des FL (je 100 000 Einwohner:innen), nach Altersgruppe und Geschlecht, 2016 bis 2018, in Deutschland (Datenstand 21.12.2021)

Alter Von–bis	2016		2017		2018	
	w	m	w	m	w	m
0–4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5–9	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0
10–14	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
15–19	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0
20–24	0,0	0,1	0,1	0,2	0,0	0,1
25–29	0,4	0,5	0,2	0,3	0,3	0,4
30–34	0,5	0,7	0,5	0,7	0,5	0,8
35–39	0,9	1,2	0,8	1,2	0,8	1,2
40–44	1,9	2,5	1,4	2,5	1,4	2,0
45–49	3,2	3,6	2,2	3,0	2,7	2,8
50–54	4,4	5,0	3,8	4,5	4,0	4,3
55–59	6,4	6,1	5,3	5,8	5,3	6,0
60–64	8,7	7,3	7,2	7,2	6,8	6,7
65–69	10,4	10,3	8,8	10,0	9,2	8,7
70–74	11,4	11,8	11,4	10,1	11,9	13,5
75–79	11,9	15,1	13,6	13,8	10,8	14,1
80–84	8,8	10,6	8,3	10,7	7,9	10,3
85+	6,0	5,7	4,9	7,3	5,0	7,0
0–85	4,2	4,1	3,8	3,9	3,7	3,9

m: männlich; w: weiblich
Quelle: (9, 48)

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Im betrachteten Zeitraum nahmen die Inzidenzraten im Jahr 2017 im Vergleich zum Vorjahr bei beiden Geschlechtern ab. Im Jahr 2016 war die Neuerkrankungsrate bei den Frauen geringfügig höher als bei den Männern. In den darauffolgenden Jahren lag die Inzidenzrate der Männer über der der Frauen. Generell erkrankten beide Geschlechter in etwa gleich häufig an einem FL.

Altersspezifische Unterschiede

Am häufigsten wurde die Diagnose bei beiden Geschlechtern zwischen 65 und 80 Jahren gestellt.

Die Entwicklung des FL in den Kalenderjahren 1999 bis 2018 ist in Abbildung 3-1 dargestellt. Die zugrundeliegenden geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) des FL,

altersstandardisiert nach Europastandard, konnten der Datenbank des ZfKD des RKI entnommen werden (49). Insgesamt zeichnete sich eine stärkere Zunahme der Neuerkrankungsraten des FL beider Geschlechter nur bis zum Jahr 2011 ab. Danach schienen sie ein Plateau erreicht zu haben.

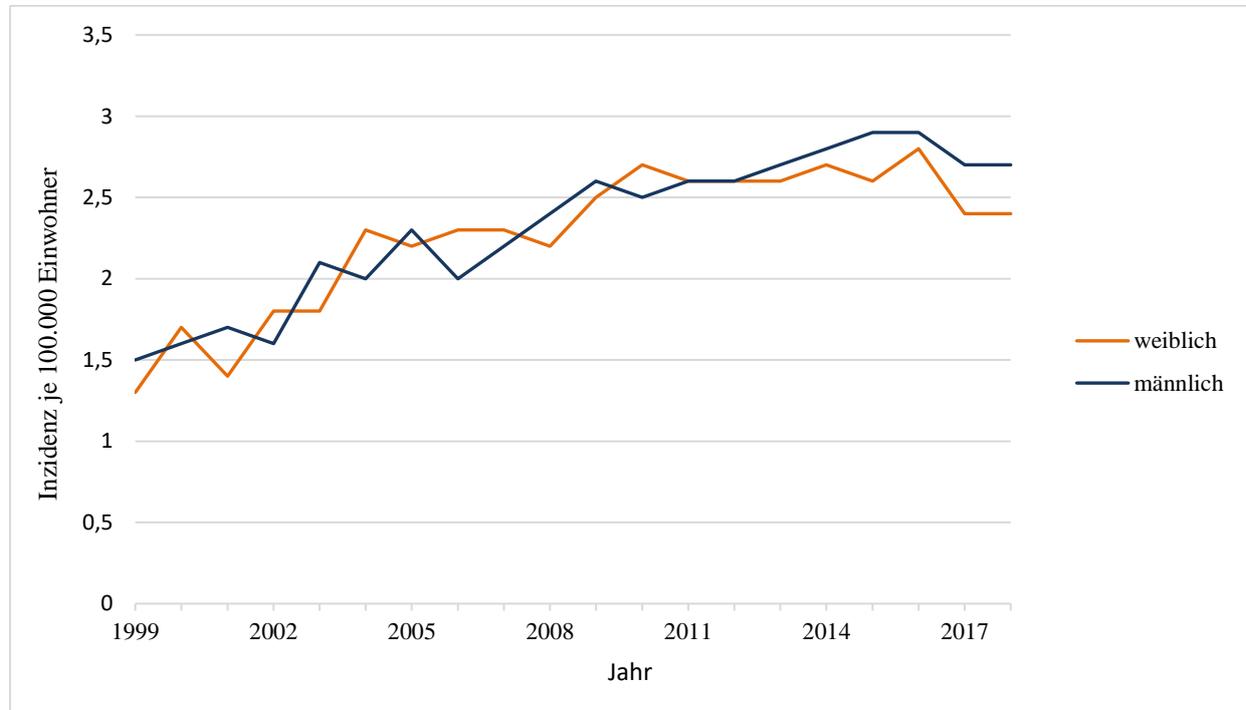


Abbildung 3-1: Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) des FL in Deutschland in den Kalenderjahren 1999 bis 2018, altersstandardisiert nach Europastandard

Quelle: RKI Datenstand (21.12.2021) (49)

Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet

Es liegen keine unmittelbaren Zahlen zur Abschätzung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet (erwachsene Patient:innen mit r/r FL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben) vor. Die verfügbaren Daten zu Prävalenz und Inzidenz beziehen sich auf alle Patient:innen mit FL ohne Einschränkung auf bestimmte Therapielinien und reichen aktuell bis 2018.

Daher musste zum Einreichungsjahr des Dossiers (2022) eine Prognose erstellt werden. Da sich die verfügbare Quelle zur Ableitung der Zielpopulation in der Dritt- und Folgelinientherapie auf die Inzidenz des FL bezieht, wurde ein inzidenzbasiertes epidemiologisches Modell entwickelt. Darüber hinaus wurde zur Schätzung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet eine orientierende Literaturrecherche bei MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Es wurden Publikationen gesucht, die anhand von Register- oder Studiendaten Informationen zur Epidemiologie des r/r FL in Deutschland oder Europa liefern. Es erfolgte keine zeitliche oder

sprachliche Einschränkung der Publikationen, ebenso wenig wurde eine Einschränkung auf bestimmte Publikationstypen vorgenommen. Die Suchstrategie sowie die resultierenden Trefferanzahlen sind in Modul 5 hinterlegt (50). Dabei wurde die Arbeit von Kanas et al. (2021) identifiziert (51). Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Analyse, in der länderspezifische Krebsregisterdaten und Literatur aus Peer-review Verfahren mit von Ärzten ausgefüllten Fragebögen kombiniert wurden, um Inzidenz und Prävalenz von Patient:innen mit FL in Westeuropa zu bestimmen. Darüber hinaus wurde die Anzahl an Patient:innen in Erst- und Zweitlinien sowie ab Drittlinientherapie ermittelt und bis in Jahr 2025 extrapoliert.

Das epidemiologische Modell basiert auf den folgenden Schritten:

- (1) Berechnung der Neuerkrankungen an einem FL
- (2) Berechnung der Patient:innen mit w&w-Strategie, die eine Antilymphomtherapie beginnen
- (3) Berechnung Anteil Patient:innen mit Indikation für Drittlinie oder höher
- (4) Berechnung Anteil Patient:innen unter Behandlung

Ad (1) Anzahl der Neuerkrankungen an einem FL

Für die Prognose der neuerkrankten Patient:innen mit einem FL in 2022 in Deutschland wurde der Vorgehensweise von RKI und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) gefolgt (52). Anhand einer Joinpoint-Regression wurden auf Basis von altersgruppen- und geschlechtsspezifischen loglinearen Modellen aktuelle Trends im zeitlichen Verlauf der Inzidenzraten (je 100 000 Einwohner) der Jahre 1999 bis 2018 ermittelt (53). Deren mittlere jährliche Veränderung seit der letzten Trendänderung wurde beginnend in 2018 bis ins Jahr 2027 fortgeschrieben. Die Umrechnung in absolute Zahlen erfolgte mit der aktuellen 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 mit einer moderaten Geburtenrate, moderaten Lebenserwartung und einem moderaten Wanderungssaldo gewählt. Diese Vorgehensweise führte zu einer eigenen Schätzung von 3 384 Neuerkrankungen (1 628 Frauen und 1 756 Männer) an einem FL im Jahr 2022.

In Summe ergibt sich für das Jahr 2022 eine geschätzte Anzahl von 3 384 Neuerkrankungen des FL.

Ad (2) Anzahl der Patient:innen mit w&w-Strategie

Unter alleiniger Berücksichtigung der unter Ad (1) geschätzten Neuerkrankungen, würde es im Folgenden zu einer Unterschätzung der Zielpopulation kommen. In der Zielpopulation müssen darüber hinaus Patient:innen berücksichtigt werden, die bisher eine w&w-Strategie verfolgt haben, und nun eine Therapie beginnen.

Die Anzahl an FL-Patient:innen, für die eine Erstlinientherapie indiziert ist, liegt laut Kanas et al. in Westeuropa für 2020 bei 13 034 (51). Darin enthalten sind 952 Patient:innen, die zuvor mit einem w&w-Ansatz behandelt wurden und nun eine Erstlinientherapie beginnen. Der Anteil

an w&w-Patient:innen mit Beginn einer Erstlinientherapie liegt demnach bei 7,3 % (952/13 034). Angewendet auf die in Ad (1) geschätzten Patient:innen ergibt sich eine Anzahl von 247 ($3\,384 \cdot 7,3\%$) Patient:innen mit w&w-Therapie, welche in 2022 in Deutschland eine Antilymphomtherapie beginnen.

Ad (3) Anzahl der Patient:innen mit Indikation für eine Drittlinientherapie oder höher (3L+)

Aus den in Kanas et al. (2021) dargestellten Patient:innen ergibt sich aus den 3 141 Patient:innen mit Indikation für eine Drittlinientherapie oder höher (3L+) gegenüber den inzidenten Patient:innen mit Indikation für eine Erstlinientherapie (13 986 [13 034 + 952]) ein Verhältnis von 22,5 % (50). Von diesen Annahmen ausgehend ergeben sich für 2022 für das vorliegende Anwendungsgebiet somit höchstens 816 ($[3\,384+247] \cdot 22,5\%$) Patient:innen in 3L+, die für eine Behandlung mit Mosunetuzumab infrage kommen.

Ad (4) Anzahl der Patient:innen mit Behandlung in einer Drittlinientherapie oder höher (3L+)

Eine Drittlinien- oder Folgelinientherapie wird Kanas et al. (2021) zufolge in Westeuropa jedoch nur in 55 % aller Fälle durchgeführt (51). Dieser Anteilswert wurde zur Bestimmung einer Untergrenze verwendet. Damit kommen mindestens 449 Patient:innen in der 3L+ für eine Behandlung mit Mosunetuzumab infrage.

Die Zielpopulation für Mosunetuzumab umfasst für das Jahr 2022 somit 449–816 Patient:innen.

Fazit

Die Berechnung der Zielpopulation für Mosunetuzumab erfolgt in mehreren Schritten. Zuerst wird die Inzidenz des FL im Jahr 2022 prognostiziert ($n=3\,348$). Um Patient:innen zu erfassen, die vor 2022 eine Diagnose erhielten und im Jahr 2022 eine Erstlinientherapie beginnen, wird der Anteil der w&w-Patient:innen geschätzt ($n=247$). Zusammengefasst besitzen somit 3 631 Patient:innen eine Indikation für eine Erstlinientherapie. Für 22,5 % (816) dieser Patient:innen ist im weiteren Verlauf der Krankheit eine 3L+ oder höher indiziert. Bei einer Therapierate von 55 % werden 449 Patient:innen in dritter Linie oder höher tatsächlich behandelt. Die Therapiemöglichkeiten werden in jeder Therapielinie durch die vorherige Progression oder Regression weiter eingeschränkt. Dies hat, neben dem Nebenwirkungsprofil von einigen Therapien, Einfluss auf die Therapierate. Mosunetuzumab stellt eine zusätzliche Option der Therapie dar, somit liegt die Anzahl der Patient:innen, die für eine Therapie mit Mosunetuzumab infrage kommen zwischen 449 und 816.

Die Angabe zur Zielpopulation ist belastbar und kann durch Angaben aus anderen Publikationen, die in der orientierenden Literaturrecherche gefunden, jedoch aufgrund der

geringen Relevanz für den deutschen Versorgungskontext nicht zur Herleitung verwendet wurden, unterstützt werden. Link et al. beschreiben Zweitlinien- und Folgetherapien und Ergebnisse von FL Patient:innen in den USA anhand der Daten aus der Nationalen LymphoCare Studie (27). Dabei handelt es sich um eine prospektive Kohorte mit neudiagnostizierten FL Patient:innen bei denen Krankheitsmerkmale, Behandlungsmuster und klinische Ergebnisse erfasst wurden. Der Anteil der Drittlinien-Patient:innen oder höher (n=438) an der Gesamtpopulation der neudiagnostizierten Patient:innen (n=2 652) beträgt in dieser Studie 16,5 % (438/2 652) (27). Da es sich um inzidente Fälle handelt, ist die Population der Kohorte mit der des inzidenzbasierten epidemiologischen Modell zur Herleitung der Zielpopulation für Mosunetuzumab vergleichbar. In einer zweiten Studien beschreiben Sortais et al. die Krankheitsprogression innerhalb von zwei Jahren als relevanten Endpunkt, um Hochrisiko FL Patient:innen zu identifizieren. In der retrospektiven Kohorte mit FL Patient:innen, die im Universitätsklinikum Nantes diagnostiziert und/oder behandelt wurden, erhielten 23,7 % der FL Patient:innen eine Drittlinientherapie oder höher (20). Es ist zu beachten, dass es sich nicht ausschließlich um neudiagnostizierte FL Patient:innen handelt, sondern auch Patient:innen eingeschlossen wurden, die sich zur Behandlung ins Klinikum begaben. Die berechnete Spanne der Zielpopulation für Mosunetuzumab entspricht einem Anteil von 12,4 %–22,5 % Patient:innen in der Drittlinie oder höher an der Gesamtpopulation und ist damit vergleichbar mit den Anteilen, die von Link et al. und Sortais et al. berichtet werden (20, 27). Durch die Annahme, dass alle inzidenten Patient:innen auch eine Indikation für eine Erstlinientherapie besitzen, kommt es zu einer Überschätzung der Population, da bei asymptomatischen Patient:innen mit niedriger Tumorlast eine w&w-Strategie verfolgt werden soll und der Anteil der w&w-Patient:innen, welche vor 2022 diagnostiziert wurden und 2022 eine Therapie beginnen bei der Schätzung zusätzlich berücksichtigt wird (10). Der Anteil der w&w-Patient:innen wird dagegen leicht unterschätzt, da nur jene berücksichtigt werden, die eine Therapie beginnen und nicht alle für welche eine Therapie indiziert ist. Die Annahme, dass alle Patient:innen mit einer Indikation für 3L+ therapiert werden, welches einer Therapierate von 100 % entspräche, führt zu einer Überschätzung. Tendenziell kompensieren sich die Effekte der Unter- und Überschätzung der Population in den einzelnen Berechnungsschritten.

Die Zielpopulation für die Therapie mit Mosunetuzumab umfasst für das Jahr 2022 mindestens 449, höchstens jedoch 816 Patient:innen (siehe Tabelle 3-6). Diese Patientenzahl wurde für die Berechnung des Versorgungsanteils verwendet.

Die existierende Unsicherheit wurde durch Angabe einer Spanne dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung des epidemiologischen Modells ist in einer Excel als Quelle hinterlegt (50).

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

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation von Mosunetuzumab in den Kalenderjahren 2022 bis 2027

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Plausibelster Wert (= Obergrenze)	816	831	847	868	890	914
Untergrenze	449	457	466	477	489	503

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	449–816	396–719
*auf Grundlage eines GKV-Anteils von 88,1 % (54, 55) Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung der Anzahl der Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die für eine Behandlung mit Mosunetuzumab in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten von 2020 durch die durchschnittliche Bevölkerung von 2020 geteilt (54, 55).

Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 88,1 % (73 274 131/83 160 871), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2020 angenommen wird.

Die Multiplikation des GKV-Anteils mit der Zielpopulation in 2022 ergab die Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation im selben Jahr. Diese ist, inklusive Angabe der Unsicherheit, in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 gezeigt. Die beste Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patient:innen, die beginnend 2022 innerhalb eines Jahres mit Mosunetuzumab behandelt werden könnten, beträgt somit mindestens 396, höchstens jedoch 719 Patient:innen.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Therapie mit Mosunetuzumab infrage kommen im Jahr 2022

Populationen in 2022		Anzahl Patienten
A	Neuerkrankte Patient:innen an FL ^a	3 384
B	w&w Patient:innen, die 2022 eine Therapie beginnen (7,3 % von A) ^b	247
C	Davon Patient:innen mit Indikation für 3L+ (22,5 % von A und B) ^c	816
D	Davon Patient:innen unter Behandlung ^d	449–816
E	Davon GKV-Patient:innen (88,1 % von D) ^e	396–719

a: Quelle: Eigene Prognose auf Basis der anhand von Regressionen berechneten Inzidenzraten (je 100.000 Einwohner) der Jahre 1999–2018, nach Altersgruppe und Geschlecht und Multiplikation mit der Referenzpopulation des Statistischen Bundesamts. Für die Bevölkerungszahlen wurde die aktualisierte 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2, G2-L2-W2) verwendet, Quelle: RKI (2021) (48), Statistisches Bundesamt (2021) (56)

b: Damit alle Patient:innen mit Indikation für eine Erstlinientherapie erfasst werden, muss der Anteil der w&w Patient:innen, welche eine Therapie beginnen, an den inzidenten Patient:innen, zu A hinzugefügt werden, Quelle: Kanas et al. (2021) (51)

c: Kanas et al. (2021) (51)

d: Die Therapierate beträgt 55 %, Quelle: Kanas et al. (2021) (51); Die Spanne ergibt sich aus der Anzahl der Patient:innen, welche eine 3L+ Therapie erhalten (untere Grenze) und denjenigen, welche eine Indikation für 3L+ besitzen (obere Grenze)

e: Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2020) (54), Statistisches Bundesamt (2021) (55)

FL: Follikuläres Lymphom, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, w&w: abwartendes Beobachten

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	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 quantifizierbar	396–719
FL: Follikuläres Lymphom, GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden 396–719 GKV-Patient:innen für das Jahr 2022 ermittelt (siehe Tabelle 3-9), die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Mosunetuzumab in Frage kommen (50).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben sind fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften zum FL. Es wurde keine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte am 18.03.2022 eine orientierende Suche nach nationalen Leitlinien, die Informationen zum FL liefern. Die Aktualität der identifizierten Leitlinien wurde am 22.04.2022 überprüft und ggf. wurden veraltete Versionen gegen aktuelle Versionen ausgetauscht. Dabei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Buske C, Dreyling M, Herold M, Neumeister P, Willenbacher W et al. Follikuläres Lymphom - Stand März 2022: Stand: März 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 20.04.2022].
- Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom - Stand Juni 2020: Version 1.0, AWMF-Registernummer: 018/033OL. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OL_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf [aufgerufen am: 20.04.2022].

Suchbegriffe waren „follikuläres Lymphom“, „Lymphom“, „noduläres Lymphom“, „malignes Lymphom“.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten orientierende Recherchen über den Zeitraum vom 11.02.2022 bis 22.04.2022 über Datenbanken und Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „rezidivierendes oder refraktäres follikuläres Lymphom“, „follikuläres Lymphom“, „fortgeschrittenes follikuläres Lymphom“, „rezidivierendes follikuläres Lymphom“, „refraktäres follikuläres Lymphom“ oder „third-line follicular lymphoma“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft; bei Eignung wurde der Volltext gelesen. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die neben den oben genannten Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung
- Behandlungsoptionen des r/r FL
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Informationsbeschaffung zu Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden am 16.03.2022

- auf den Internetseiten des Zentrums für Krebsregisterdaten (http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html)
- der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (<http://www.gekid.de/>) und
- des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de)

Daten heruntergeladen bzw. recherchiert. Die Aktualität von Internetdokumenten wurde am 22.04.2022 überprüft.

Ergänzend hierzu wurde für die Herleitung der Patientenzahl am 16.03.2022 über ProQuest Dialog® eine orientierende Recherche bei EMBASE und MEDLINE durchgeführt. Es wurde nach Publikationen mit Daten zur Epidemiologie des r/r FL gesucht. Die Publikationen wurden auf relevanten Informationsgewinn sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext hin überprüft. Der Wortlaut der Suchstrategie sowie die resultierenden Treffer sind in Modul 5 (50) hinterlegt. Es wurde die Publikation von Kanas et al. (51) identifiziert. Darüber hinaus wurden Publikationen von Sortais et al. (20) und Link et al. (27) identifiziert, die die in Kanas et al. dargestellten Informationen unterstützen, jedoch aufgrund der geringeren Relevanz für den deutschen Versorgungskontext nicht als Quelle für die Herleitung angeführt werden.

Für das epidemiologische Modell wurden die Bevölkerungszahlen bis 2019 aus dem fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Für die Bevölkerungsprognose ab 2020 wurde die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 2) verwendet (56, 57). Zur Prognose der Inzidenz des FL wurde das „Joinpoint Regression Program“ des National Cancer Institute der USA (Version 4.9.0.0, März 2021) verwendet (58).

Der Anteil der GKV-Patient:innen wurde den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) sowie der durchschnittlichen Bevölkerung Deutschlands entnommen (54, 55).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Für den Abschnitt 3.2.5 wurden die Informationen aus den vorherigen Abschnitten kombiniert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*; 117(19):5019–32, 2011. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
2. Ott G, Balague-Ponz O, Leval L de, Jong D de, Hasserjian RP, Elenitoba-Johnson KSJ. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): indolent B cell lymphomas. *J Hematop*; 2(2):77–81, 2009. doi: 10.1007/s12308-009-0037-9.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*; 127(20):2375–90, 2016. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
4. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*; 390(10091):298–310, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.
5. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma--a review. *Acta Oncol*; 45(3):258–71, 2006. doi: 10.1080/02841860500531682.
6. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*; 95(3):316–27, 2020. doi: 10.1002/ajh.25696.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Buske C, Dreyling M, Herold M, Neumeister P, Willenbacher W et al. Follikuläres Lymphom - Stand März 2022: Stand: März 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 20.04.2022].
8. Zoellner A, Herfarth K, Herold M, Klapper W, Skoetz N, Hiddemann W. Clinical Practice Guideline: Follicular Lymphoma—Diagnosis, Treatment, and Follow-up. *Dtsch Arztebl Int*; 118(Forthcoming):320–5, 2021. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0022.
9. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten: Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom: Inzidenz - Rohe Rate, Altersgruppen; 21.12.2021.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom - Stand Juni 2020: Version 1.0, AWMF-

- Registernummer: 018/033OL. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OL1_S3_Folikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf [aufgerufen am: 20.04.2022].
11. Küppers R, Stevenson FK. Critical influences on the pathogenesis of follicular lymphoma. *Blood*; 131(21):2297–306, 2018. doi: 10.1182/blood-2017-11-764365.
 12. Seiler T, Hiddemann W. Fortschritte in der Therapie des follikulären Lymphoms. *Trillium Krebsmedizin*; (24 (3)):149–53, 2015.
 13. Schmidt C, Fingerle-Rowson G, Boehme A, Brendel K, Fischer R, Gonnermann M et al. Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany: years 2006–2009. *Leuk Lymphoma*; 56(3):694–702, 2015. doi: 10.3109/10428194.2014.928935.
 14. Bargetzi M, Baumann R, Cogliatti S, Dietrich P-Y, Duchosal M, Goede J et al. Diagnosis and treatment of follicular lymphoma: an update. *Swiss medical weekly*; 148:w14635, 2018. doi: 10.4414/smw.2018.14635.
 15. Federico M, Caballero Barrigón MD, Marcheselli L, Tarantino V, Manni M, Sarkozy C et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *The Lancet Haematology*; 5(8):e359–e367, 2018. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30090-5.
 16. Fauzi MFA, Pennell M, Sahiner B, Chen W, Shana'ah A, Hemminger J et al. Classification of follicular lymphoma: the effect of computer aid on pathologists grading. *BMC Med Inform Decis Mak*; 15:115, 2015. doi: 10.1186/s12911-015-0235-6.
 17. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 32(3):298–308, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008.
 18. Casulo C. Upfront identification of high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol*; 39 Suppl 1:88–93, 2021. doi: 10.1002/hon.2852.
 19. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. *Oncol Ther*; 9(2):329–46, 2021. doi: 10.1007/s40487-021-00161-5.
 20. Sortais C, Lok A, Tessoulin B, Gastinne T, Mahé B, Dubruille V et al. Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life. *Ann Hematol*; 99(7):1595–604, 2020. doi: 10.1007/s00277-020-04025-2.
 21. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*; 33(23):2516–22, 2015. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
 22. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster H, Hiddemann W et al. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in FL from

- 5,225 Patients on 13 Clinical Trials. *Blood*; 139(11):1684–93, 2021. doi: 10.1182/blood.2020010263.
23. Bachy E, Cerhan JR, Salles G. Early progression of disease in follicular lymphoma is a robust correlate but not a surrogate for overall survival. *Blood Adv*; 5(6):1729–32, 2021. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003797.
 24. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*; 24(6):1172–9, 2018. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.022.
 25. Hanif A, Khan S, Torca P, Attwood K, Hernandez-Ilizaliturri FJ. Outcomes of Follicular Lymphoma (FL) with Early Progression (EP): Does Choice of Second Line Therapy Impact the Course of Disease? *Blood*; 132(Supplement 1):4156, 2018. doi: 10.1182/blood-2018-99-117908.
 26. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *British Journal of Haematology*; 184(5):753–9, 2019. doi: 10.1111/bjh.15708.
 27. Link BK, Day B-M, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *British Journal of Haematology*; 184(4):660–3, 2019. doi: 10.1111/bjh.15149.
 28. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.*; 10(7):74, 2020. doi: 10.1038/s41408-020-00340-z.
 29. Alperovich A, Batlevi C, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Copeland AR et al. Benchmark of Progression Free Survival for Multiple Lines of Therapy in Follicular Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *Blood*; 128(22):2955, 2016. doi: 10.1182/blood.V128.22.2955.2955.
 30. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*; 108(5):1504–8, 2006. doi: 10.1182/blood-2006-01-013367.
 31. Solal-Céligny P, Cahu X, Cartron G. Follicular lymphoma prognostic factors in the modern era: what is clinically meaningful? *Int J Hematol*; 92(2):246–54, 2010. doi: 10.1007/s12185-010-0674-x.
 32. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*; 104(5):1258–65, 2004. doi: 10.1182/blood-2003-12-4434.

33. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*; 27(27):4555–62, 2009. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
34. Yang G, Mills M, Kim Y, Figura NB, Doyle C, Oliver D et al. Enhancement of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) with lymphopenia (FLIPI-L): a predictor for overall survival and histologic transformation. *Blood Cancer J.*; 9(12):104, 2020. doi: 10.1038/s41408-019-0269-6.
35. Novartis Europharm Limited. EPAR Product Information Kymriah; 2022.
36. Roche Registration GmbH. Fachinformation Mosunetuzumab: Stand: Juni 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023719> [aufgerufen am: 09.06.2022].
37. Rodgers TD, Barr PM. Management of relapsed follicular lymphoma. *Ann Lymphoma*; 5:14, 2021. doi: 10.21037/aol-21-1.
38. Monga N, Garside J, Gurung B, Quigley J, O'Donovan P, Tappich C et al. Cost-Effectiveness Analyses, Costs and Resource Use, and Health-Related Quality of Life in Patients with Follicular or Marginal Zone Lymphoma: Systematic Reviews. *Pharmacoecon Open*; 4(4):575–91, 2020. doi: 10.1007/s41669-020-00204-z.
39. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol*; 19(3):570–6, 2008. doi: 10.1093/annonc/mdm543.
40. Morrison VA, Shou Y, Bell JA, Hamilton L, Ogbonnaya A, Raju A et al. Treatment Patterns and Survival Outcomes in Patients With Follicular Lymphoma: A 2007 to 2015 Humedica Database Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 19(4):e172-e183, 2019. doi: 10.1016/j.clml.2018.12.017.
41. Andorsky DJ, Coleman M, Yacoub A, Melear JM, Fanning SR, Kolibaba KS et al. MAGNIFY phase IIIb interim analysis of induction R 2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent NHL. *JCO*; 38(15_suppl):8046, 2020. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8046.
42. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *JCO*; 37(14):1188–99, 2019. doi: 10.1200/JCO.19.00010.
43. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P et al. Mosunetuzumab Monotherapy Is an Effective and Well-Tolerated Treatment Option for Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) Who Have Received ≥ 2 Prior Lines of Therapy: Pivotal Results from a Phase I/II Study: ASH Annual Meeting and Exposition - Oral and Poster Abstracts, 2021.
44. Roche Pharma AG. Summary of Study Drug Exposure, Mosunetuzumab, Initial Treatment with Mosunetuzumab, 3L + FL Patients, Group B (with B1-B6 combined), Safety-Evaluable Patients (Protocol: GO29781): Data Cutoff Date - 27. August 2021 [Data on File]; 2021.

45. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten: Non-Hodgkin-Lymphome: Prävalenz - Fallzahlen; 21.12.2021.
46. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten: Non-Hodgkin-Lymphome: Prävalenz - Rohe Rate; 21.12.2021.
47. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten: Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom: Inzidenz - Fallzahlen; 21.12.2021.
48. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten: Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom: Inzidenz - Rohe Rate; 21.12.2021.
49. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Datensatz des ZfKD auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, verfügbare Diagnosejahre bis 2017 (für die neuen Bundesländer nur bis Diagnosejahr 2016): Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom: Altersstandardisierte Inzidenzen 1999-2018; 2021.
50. Roche Pharma AG. Epidemiologisches Modell Mosunetuzumab: [Data on File]; 2022.
51. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon EA. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma*:1–10, 2021. doi: 10.1080/10428194.2021.1975188.
52. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018: 13. Ausgabe.
53. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statist. Med.*; 19(3):335–51, 2000. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z.
54. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf [aufgerufen am: 14.04.2022].
55. DESTATIS. Durchschnittliche Bevölkerung: Deutschland, Jahre, Nationalität, Geschlecht. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=2&step=2&titel=Erg%20ergebnis&levelid=1650526571457&acceptscookies=false#abreadcrumb> [aufgerufen am: 20.04.2022].
56. DESTATIS. Bevölkerungsvorausberechnung: Variante 2 (G2-L2-W2): Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos.

URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html [aufgerufen am: 20.04.2022].

57. DESTATIS. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Glossar/fortschreibungdes-bevoelkerungsstandes.html> [aufgerufen am: 20.04.2022].
58. National Cancer Institute (NCI). Joinpoint Regression Program. URL: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> [aufgerufen am: 21.04.2022].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Mosunetuzumab	Erwachsene Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben	21-Tage-Zyklen Patient:innen mit vollständiger Remission: 8 Zyklen Patient:innen ohne vollständige Remission: 17 Zyklen	8 Zyklen ¹⁾ bei vollständiger Remission; 17 Zyklen bei partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung Mittlere Anzahl an Behandlungszyklen 8,2 Zyklen ²⁾	Zyklus 1: 3 Tage (Tag 1/ 8/ 15) Alle weiteren Zyklen: 1 Tag
¹⁾ Median der in GO29781 verabreichten Zyklen ²⁾ mittlere Anzahl an Behandlungszyklen in GO29781 Quellen: (1, 2)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Mosunetuzumab (1).

Mosunetuzumab wird für eine Dauer von 8 Zyklen à 21 Tagen gegeben. Falls eine CR erreicht wird, sind keine weiteren Behandlungszyklen vorgesehen. Bei partiellem Ansprechen (PR, Partial response) oder stabiler Erkrankung werden weitere 9 Zyklen (17 Zyklen insgesamt) gegeben. In der Zulassungsstudie GO29781 wurden im Median 8 Zyklen und im Mittel 8,2 Zyklen verabreicht (1, 2).

Die Gabe von Mosunetuzumab erfolgt in Zyklus 1 am 1., 8. und 15. Tag des 21-Tages-Zyklus, so dass daraus insgesamt 3 Gaben an 3 Behandlungstagen resultieren. Bei allen weiteren Zyklen erfolgt die Gabe am 1. Tag des 21-Tages-Zyklus, so dass insgesamt 1 Gabe an 1 Behandlungstag notwendig ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Mosunetuzumab	Erwachsene Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben	21-Tage-Zyklen Patient:innen mit vollständiger Remission: 8 Zyklen ¹⁾ Patient:innen ohne vollständige Remission: 17 Zyklen Mittlere Anzahl an Behandlungszyklen 8,2 Zyklen ²⁾	10 Tage bei vollständiger Remission (Zyklus 1: 3 Tage, Zyklus 2–8: 7 Tage) Weitere 9 Tage bei partiellm Ansprechen oder stabiler Erkrankung (Zyklus 1–17: 19 Tage)
¹⁾ Median der in GO29781 verabreichten Zyklen ²⁾ mittlere Anzahl an Behandlungszyklen in GO29781 Quellen: (1, 2)			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Mosunetuzumab	Erwachsene Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben	10–19 Tage ¹⁾ Mittlere Anzahl an Behandlungstagen: 10,2 Tage ²⁾	Zyklus 1 Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg Zyklus 2 Tag 1: 60 mg Zyklus 3–17 Tag 1: 30 mg	303 ³⁾ –573 mg Mittlerer Jahresverbrauch: 309 mg ²⁾
<p>¹⁾ bei einer medianen Anzahl von 8 Behandlungszyklen in GO29781 entsprechen 10 Tage einer medianen Anzahl an Behandlungstagen</p> <p>²⁾ basierend auf einer mittleren Anzahl von 8,2 Behandlungszyklen in GO29781</p> <p>³⁾ mediane in GO29781 verabreichte Gesamtdosis</p> <p>Quellen: (1, 2)</p> <p>mg: Milligramm</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch des Arzneimittels hängt von der Anzahl der tatsächlichen Zyklen ab. Mosunetuzumab wird im 1. Zyklus nach folgendem Schema stufenweise aufdosiert: 1. Tag 1 Milligramm (mg), 8. Tag 2 mg, 15. Tag 60 mg. Im 2. Zyklus erfolgt die Gabe von 60 mg am 1. Tag, in allen weiteren Zyklen (3–17) wird die Dosierung auf 30 mg reduziert, die Gabe erfolgt ebenfalls am 1. Tag des Zyklus. Demnach werden für die ersten 8 Zyklen 303 mg benötigt.

Wird eine CR erreicht, sind keine weiteren Behandlungszyklen vorgesehen. In GO29781 erreichten 60 % der Patient:innen eine CR.

Bei PR oder stabiler Erkrankung werden weitere 9 Zyklen (insgesamt 17 Zyklen) gegeben. Bei einer maximalen Anzahl von 17 Zyklen resultiert hieraus ein maximaler Jahresverbrauch von 573 mg. In GO29781 wurde im Median 303 mg verabreicht (2).

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Mosunetuzumab (Lunsumio®), PZN 1761159	320,05 € 1 mg Infusionslösungskonzentrat, 1 ml (N1)	301,18 € (1,77 € ¹⁾ ; 17,10 € ²⁾)
Mosunetuzumab (Lunsumio®), PZN 17617029	9.037,82 € 30 mg Infusionslösungskonzentrat, 30 ml (N1)	8.523,19 € (1,77 € ¹⁾ ; 512,86 € ²⁾)
¹⁾ Rabatt nach § 130 SGB V ²⁾ Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V Preis- und Produktstand: 1. Juni 2022 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm, ml: Milliliter, PZN: Pharmazentralnummer		

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

Die Kostenangaben des Arzneimittels wurden gemäß Herstellerangaben gelistet. Zuzahlungen der Patient:innen wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (3) und der Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (4) nicht berücksichtigt.

Die Kosten für das Arzneimittel berechnen sich demnach wie folgt:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (1,77 €)} - \text{weitere gesetzlich vorgeschriebene Rabatte}$$

So beträgt der Apothekenverkaufspreis von Mosunetuzumab 320,05 € (Packungsgröße N1, 1 mg) und 9.037,82 € (Packungsgröße N1, 30 mg), jeweils inklusive 19 % Mehrwertsteuer. Zur Berechnung der effektiven Kosten für die GKV wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs.1) und § 130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt für das Jahr 2022 1,77 € (§ 130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel auf 7 % des Herstellerabgabepreises (§ 130a SGB V Abs.1 und 1a).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede

zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Mosunetuzumab	Erwachsene Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ¹⁾	1 x pro Anwendung	10–19 Im Mittel: 10,2 ²⁾
		Praxisklinische Betreuung 4 h	1 x pro Anwendung (während des 1. Zyklus)	3
		Praxisklinische Betreuung 2 h	1 x pro Anwendung (in allen Folgezyklen)	7–16 Im Mittel: 7,2 ²⁾
		Prämedikation mit Glucocorticoiden (i.v.)	Vor den ersten 4 Infusionen	4
<p>¹⁾ gemäß Hilfstaxe für Apotheken</p> <p>²⁾ basierend auf einer mittleren Anzahl von 8,2 Behandlungszyklen in GO29781 werden im Durchschnitt 10,2 bzw. 7,2 zusätzliche Leistungen angenommen</p> <p>Quellen: (1, 2)</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung, h: Stunde(n), i.v.: intravenös</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der aktuell gültigen Fachinformationen von Mosunetuzumab entnommen (1). Es werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patient:innen erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jede:n Patient:in notwendig sind, werden nicht berücksichtigt.

Folgende, unmittelbar in Zusammenhang stehende, zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß der Fachinformation sind zu berücksichtigen:

Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern

Gemäß der Fachinformation ist bei jeder Behandlung eine Infusionslösung mit Mosunetuzumab herzustellen. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen fallen zusätzliche GKV-relevante Kosten an, die gemäß „Hilfstaxe für Apotheken“ berechnet werden (5).

Praxisklinische Betreuung

Gemäß der Fachinformation müssen die Infusionen während des 1. Zyklus über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden gegeben werden. Danach reduziert sich die Infusionsdauer in allen weiteren Zyklen auf 2 Stunden. Hinzu kommt die Zeit für die Gabe der Prämedikation, die gemäß Fachinformation mindestens 1 Stunde vor jeder Mosunetuzumab-Infusion während Zyklus 1–2 verabreicht werden muss. Zudem müssen Patient:innen hinsichtlich Anzeichen und Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS, Cytokine release syndrome) überwacht werden. Entsprechend werden die Kosten für eine Infusionstherapie mit einer Dauer von mindestens 4 Stunden für 3 Infusionen bzw. 2 Stunden für alle übrigen Infusionen berücksichtigt. Auch die Überwachung der Patient:innen bezüglich infusionsbedingter Symptome ist mit der praxisklinischen Betreuung abgegolten.

Prämedikation

Gemäß der Fachinformation ist eine Prämedikation mit einem Glucocorticoid, einem Antihistaminikum sowie Antipyretikum vor jeder Mosunetuzumab-Infusion während der ersten 2 Zyklen vorgesehen. Als intravenös zu applizierendes Glucocorticoid können laut Fachinformation entweder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon gegeben werden. Die Gabe des Glucocorticoids soll spätestens 1 Stunde vor der Mosunetuzumab-Infusion erfolgen. Da Dexamethason das kostengünstigere Glucocorticoid darstellt, wird dies zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen. Das Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin, 50–100 mg) kann intravenös oder oral verabreicht werden. Als Antipyretikum kann bspw. Paracetamol in einer Dosierung von 500–1 000 mg oral eingenommen werden. Da sowohl Antihistaminikum als auch Paracetamol in der betrachteten Indikation nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig ist, werden die Kosten hierfür nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ¹⁾	71,00 €
Praxisklinische Betreuung 4 h (EBM-Ziffer 01511)	98,24 €
Praxisklinische Betreuung 2 h (EBM-Ziffer 01510)	49,91 €
Prämedikation mit einem Glucocorticoid: Dexamethason (20 mg pro Gabe)	6,85 €
¹⁾ gemäß Hilfstaxe für Apotheken Quellen: (5, 6) EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, h: Stunde(n), mg: Milligramm	

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

Zur Ermittlung der Kosten für einzelne zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Tabelle 3-15 wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in Verbindung mit den aktuell gültigen Werten für berechnungsfähige Leistungen (6) bzw. die Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 01.03.2022) (5) sowie die Lauer-Taxe herangezogen.

Prämedikation:

Die Berechnung der Prämedikationskosten erfolgt auf der gleichen Basis wie die Berechnung der „Kosten abzüglich gesetzlicher Rabatte“ in Abschnitt 3.3. Es wurden jeweils die für Patient:innen zweckmäßigsten Handelsformen gewählt, die für die GKV die günstigste Abrechnung pro Gabe unter Berücksichtigung von Verwurf ermöglichen.

Dexamethason

Gemäß Fachinformation von Mosunetuzumab beträgt die Dosierung von intravenös (i.v.) appliziertem Dexamethason für die Prämedikation 20 mg (1). Da das Glucocorticoid während der ersten 2 Zyklen jeweils vor jeder Mosunetuzumab-Infusion erfolgen soll, sind insgesamt 4 Applikationen erforderlich. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte wurde folgendes Dexamethasonpräparat als kostengünstigstes Arzneimittel identifiziert: Dexamethason MP Ampullen 4 mg, 10 Stück; PZN: 5040702). Unter Verbrauch von 2 Packungen resultieren entsprechend GKV-relevante Kosten in Höhe von 6,85 € pro Gabe von 20 mg.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und

Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Mosunetuzumab	Erwachsene Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ¹⁾	710–1.349 € Mittlere Kosten gemäß Hilfstaxe: 724,20 € ²⁾
		Praxisklinische Betreuung 4 h	294,72 €
		Praxisklinische Betreuung 2 h	349,37–798,56 € Mittlere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen: 359,35 € ²⁾
		Prämedikation Dexamethason 20 mg	27,40 €
¹⁾ gemäß Hilfstaxe für Apotheken ²⁾ basierend auf einer mittleren Anzahl von 8,2 Behandlungszyklen in GO29781 Quellen: (1, 2, 5, 6) Bzw.: beziehungsweise, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, h: Stunde(n), mg: Milligramm, mind.: mindestens			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Mosunetuzumab	Erwachsene Patient:innen mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben	86.135,44 ¹⁾ – 162.844,15 € Mittlere Arzneimittelkosten: 87.942,52 € ²⁾	671,49 ¹⁾ – 1.120,68 € Mittlere Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen: 681,47 € ²⁾	710 ¹⁾ – 1.349 € Mittlere Kosten gemäß Hilfstaxe: 724,2 € ²⁾	87.516,93 ¹⁾ – 165.313,83 € Mittlere Jahrestherapiekosten: 89.348,19 € ²⁾
¹⁾ die Untergrenze entspricht den Kosten für eine mediane Behandlungsdauer ²⁾ basierend auf einer mittleren Anzahl von 8,2 Behandlungszyklen in GO29781 Quellen: (1, 2, 7) Bzw.: beziehungsweise, GKV: gesetzliche Krankenversicherung					

Die Jahrestherapiekosten von Mosunetuzumab pro Patient:in ergeben sich aus dem in Abschnitt 3.3.2 dargestellten Jahresverbrauch. Zur Durchführung von 8 Zyklen werden 3 Durchstechflaschen Mosunetuzumab à 1 mg und 10 Durchstechflaschen Mosunetuzumab à 30 mg benötigt. Falls die Behandlung bis zu 17 Zyklen fortgesetzt werden muss, werden weitere 9 Durchstechflaschen Mosunetuzumab à 30 mg benötigt. Hieraus resultieren Arzneimittelkosten pro Patient:in von 86.135,43–162.844,13 € pro Jahr. Die Untergrenze von 86.135,44 € entspricht dabei den Arzneimittelkosten für eine mediane Behandlungsdauer. Basierend auf der in GO29781 mittleren Anzahl von 8,2 Behandlungszyklen ergeben sich mittlere Arzneimittelkosten von 87.942,52 €.

Aus der Summe der Arzneimittelkosten für Mosunetuzumab und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich folglich Jahrestherapiekosten in Höhe von 87.516,93–165.313,83 € pro Patient:in, wobei die Untergrenze den Therapiekosten für eine mediane Behandlungsdauer entspricht. Basierend auf der in GO29781 verabreichten mittleren Anzahl an Behandlungszyklen von 8,2 Zyklen belaufen sich die mittleren Therapiekosten auf 89.348,19 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die Zahl der GKV-Patient:innen, für die durch die Behandlung mit Mosunetuzumab (Lunsumio®) ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen erreicht wird, wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 396–719 geschätzt.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Mosunetuzumab (Lunsumio®) keine Gegenanzeigen vor (1). Aus diesem Grund wird die Zielpopulation an dieser Stelle nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche

Die Therapieabbrüche werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da auch Patient:innen mit vorzeitigem Therapieabbruch Mosunetuzumab zumindest zeitweise erhalten haben.

Aufteilung ambulant / stationär

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

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

Aufgrund der oben genannten Ausführungen wird keine Einschränkung bei den Versorgungsanteilen erwartet. Es ergeben sich daher keine Änderungen für die beschriebenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.3

Die Angaben zur Behandlungsdauer sowie zum Verbrauch wurden der Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen (1).

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde die Fachinformation in der aktuellen Fassung vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung mit Mosunetuzumab (Lunsumio®) berücksichtigt (1). Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen erfolgte anhand des für den ambulanten Bereich maßgeblichen EBM in der aktuell gültigen Fassung (2. Quartal 2022) (6) und der Hilfstaxe für Apotheken (Stand vom 01.03.2022) (5). Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel basieren auf Herstellerangaben. Arzneimittelkosten für die Prämedikation wurden auf Grundlage der Preisangaben in der Lauer-Taxe mit Stand 01.06.2022 berechnet.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.5:

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.6:

Informationen zu Kontraindikationen basieren auf der Fachinformation zu Mosunetuzumab (Lunsumio®) (1).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Mosunetuzumab: Stand: Juni 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023719> [aufgerufen am: 09.06.2022].
2. Roche Pharma AG. Summary of Study Drug Exposure, Mosunetuzumab, Initial Treatment with Mosunetuzumab, 3L + FL Patients, Group B (with B1-B6 combined), Safety-Evaluable Patients (Protocol: GO29781): Data Cutoff Date - 27. August 2021 [Data on File]; 2021.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022; 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 16. Dezember 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 22.03.2022 B2 in Kraft getreten am 23. März 2022; 2022.
5. GKV Spitzenverband. Anlagenübersicht zur Hilfstaxe: Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Teil 2: Preisbildung für zytostatikahaltige parenterale Lösungen sowie parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern. [Stand 01. März 2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf [aufgerufen am: 31.05.2022].
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf [aufgerufen am: 31.05.2022].
7. Roche Pharma AG. Berechnung zu den Jahrestherapiekosten: [Data on File]; 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation von Lunsumio® (Wirkstoff: Mosunetuzumab) entnommen (1).

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 3-18 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 3-18: 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	Intravenöse Corticosteroide: Dexamethason 20 mg oder Methylprednisolon 80 mg	Verabreichung mindestens 1 h vor der Infusion von Lunsumio® abschließen
Zyklus 3 und weitere Zyklen: Patient:innen, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS jeglichen Grades aufgetreten ist	Antihistaminikum: 50–100 mg Diphenhydraminhydrochlorid oder entsprechendes orales oder intravenöses Antihistaminikum	Mindestens 30 min vor der Infusion von Lunsumio®
	Antipyretikum: 500–1 000 mg Paracetamol	

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom, h: Stunde(n), mg: Milligramm, min: Minute(n)

Dosierung von Lunsumio®

Die empfohlene Dosis von Lunsumio® für jeden 21-Tage-Zyklus ist in Tabelle 3-19 angegeben.

Tabelle 3-19: 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 h 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 h verabreicht werden.
Zyklus 3 und weitere Zyklen	Tag 1	30 mg	
h: Stunde(n), 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 3-20 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 3-21 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 3-20 bzw. Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-20: Klassifizierung¹⁾ und Behandlung eines CRS

CRS-Grad	CRS-Behandlung²⁾	Nächste geplante Infusion von Lunsumio®
Grad 1 Fieber ≥ 38 °C	Wenn ein CRS während der Infusion auftritt: <ul style="list-style-type: none"> • 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

	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Symptome bei erneuter Verabreichung wieder auftreten, ist die laufende Infusion abbrechen <p>Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Symptome sind zu behandeln <p>Wenn das CRS nach der symptomatischen Behandlung > 48 h anhält:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason³⁾ und/oder Tocilizumab^{4,5)} in Betracht ziehen 	
<p>Grad 2</p> <p>Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die keine Behandlung mit Vasopressoren erfordert, und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Low-Flow-Sauerstoff⁶⁾ über eine Nasenkanüle oder mit „Blow-by“-Technik erfordert</p>	<p>Wenn ein CRS während der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 abbrechen <p>Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Symptome sind zu behandeln <p>Wenn nach Behandlung der Symptome keine Besserung eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason³⁾ und/oder Tocilizumab^{4,5)} in Betracht ziehen 	<p>Die Symptome müssen vor der nächsten Infusion mindestens 72 h lang abgeklungen sein</p> <p>Die Prämedikation ist gegebenenfalls zu maximieren⁷⁾</p> <p>Es ist zu erwägen, die nächste Infusion mit 50 % der Geschwindigkeit zu verabreichen, wobei der Patient:in engmaschiger zu überwachen ist</p>
<p>Grad 3</p> <p>Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die eine Behandlung mit einem Vasopressoren (mit oder ohne Vasopressin) erfordert,</p>	<p>Wenn ein CRS während der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die laufende Infusion ist abbrechen • Die Symptome sind zu behandeln 	<p>Die Symptome müssen vor der nächsten Infusion mindestens 72 h lang abgeklungen sein</p> <p>Patient:innen sind für die nächste Infusion ins Krankenhaus einzuweisen</p>

<p>und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit High-Flow-Sauerstoff⁸⁾ über eine Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske erfordert</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason³⁾ und Tocilizumab^{4,5)} sind zu verabreichen <p>Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Symptome sind zu behandeln • Dexamethason³⁾ und Tocilizumab^{4,5)} sind zu verabreichen <p>Wenn sich das CRS gegenüber Dexamethason und Tocilizumab als refraktär erweist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bis zur klinischen Besserung sind alternative Immunsuppressiva⁹⁾ und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös zu verabreichen 	<p>Die Prämedikation ist, wie angemessen, zu maximieren⁷⁾</p> <p>Die nächste Infusion ist mit 50 % der Geschwindigkeit zu verabreichen.</p>
<p>Grad 4</p> <p>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</p>	<p>Wenn das CRS während oder nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung mit Lunsumio[®] ist dauerhaft zu beenden • Die Symptome sind zu behandeln • Dexamethason³⁾ und Tocilizumab^{4,5)} sind zu verabreichen <p>Wenn sich das CRS gegenüber Dexamethason und Tocilizumab als refraktär erweist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bis zur klinischen Besserung sind alternative Immunsuppressiva⁸⁾ und Methylprednisolon 1 000 mg/Tag intravenös zu verabreichen 	
<p>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</p> <p>²⁾ Bei therapierefraktärem CRS sind andere Ursachen in Betracht zu ziehen, einschließlich hämophagozytärer Lymphohistiozytose</p> <p>³⁾ Dexamethason ist intravenös in einer Dosis von 10 mg alle 6 h (oder Äquivalent) bis zur klinischen Besserung zu verabreichen</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>⁶⁾ Low-Flow-Sauerstoff ist definiert als Sauerstoffzufuhr von < 6 l/Minute</p> <p>⁷⁾ Siehe Tabelle 3-18 für zusätzliche Informationen</p> <p>⁸⁾ High-Flow-Sauerstoff ist definiert als Sauerstoffzufuhr von ≥ 6 l/Minute</p> <p>⁹⁾ Riegler L et al. (2019) (2)</p> <p>BiPAP: Bilevel positive airway pressure, CPAP: Continuous positive airway pressure, CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom, mg: Milligramm</p>		

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 3-21 dem Volumen von Lunsumio® entspricht, welches für die Dosis des:der Patient:in benötigt wird und verwerfen.

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 3-21: 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.

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Aus Annex II B und II C ergeben sich die folgende Anforderungen (3):

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben: 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.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH, Marketing authorisation holder) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Folgende “Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang II D-E genannt (3):

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Lunsumio[®] in den Verkehr gebracht wird, alle Patient:innen/Betreuungspersonen, die Lunsumio[®] bekommen sollen, einen Patientenpass erhalten, die die Patient:innen über die Risiken CRS informiert und aufklärt. Der Patientenpass enthält auch einen Warnhinweis für das die Patient:innen behandelnde medizinische Fachpersonal, dass der:die Patient:in Lunsumio[®] erhält.

Der Patientenpass muss die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- Eine Beschreibung der Hauptzeichen und -symptome eines CRS
- Eine Beschreibung, wann man sich umgehend in medizinische Behandlung begeben muss oder wann notfallmäßig Hilfe in Anspruch genommen werden muss, wenn sich Zeichen und Symptome eines CRS manifestieren
- Die Kontaktdaten der:des behandelnden Ärzt:in

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der MAH innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-22: Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ – Maßnahmen

Beschreibung	Fällig am
Um weitere Nachweise zur Sicherheit und Wirksamkeit von Mosunetuzumab bei follikulärem Lymphom vorzulegen, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) die Ergebnisse der Studie GO42909, eine randomisierte, offene, multizentrische Studie zur Beurteilung von Mosunetuzumab in Kombination mit Lenalidomid im Vergleich zu Rituximab in Kombination mit Lenalidomid bei Patienten mit follikulärem Lymphom nach mindestens einer systemischen Therapielinie, zur Verfügung stellen.	Q1 2026
MAH: Marketing authorisation holder	

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risiko-Management-Plan

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

Die nachfolgenden Angaben in Tabelle 3-23 zu den Sicherheitsaspekten, der Pharmakovigilanzpläne sowie den Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem EU RMP (Version 1.1) entnommen (4).

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Zytokin-Freisetzungssyndrom	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Siehe Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). Siehe Packungsbeilage: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Lunsumio® beachten?) • Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationsbroschüre für Ärzt:innen (Health-Care-Professional brochure) • Patientenpass 	<p>hinausgehen:</p> <p>Bewertung im Rahmen routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Studie zur Evaluation der Effektivität von zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung (NI-PASS)</p>
Tumor-Flare-Reaktion	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Siehe Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). <p>Siehe Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Lunsumio® beachten?) • Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationsbroschüre für Ärzt:innen (Health-Care-Professional brochure) 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen:</p> <p>Bewertung im Rahmen routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Studie zur Evaluation der Effektivität von zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung (NI-PASS)</p>
Schwerwiegende Infektionen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Siehe Fachinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). <p>Siehe Packungsbeilage:</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen:</p> <p>Bewertung im Rahmen routinemäßiger PSUR/PBRER-Berichterstattung</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Lunsumio® beachten?) • Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Langzeit-Sicherheit	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Erkennung von Sicherheitssignalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie GO42909</p>
<p>NI-PASS: nicht-interventionelle Post-Autorisierungsstudie, PBRER: Regelmäßiger Bericht zur Nutzen-Risiko-Bewertung, PSUR: regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht</p>		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden anhand der Fachinformation zu Lunsumio® sowie des RMP Version 1.1 dargestellt (1, 4).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Mosunetuzumab: Stand: Juni 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023719> [aufgerufen am: 09.06.2022].
2. Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Ther Clin Risk Manag*; 15:323–35, 2019. doi: 10.2147/TCRM.S150524.
3. Roche Registration GmbH. EPAR Produktinformation Lunsumio: [Data on File]; 2022.
4. Roche Pharma AG. Risk Management Plan: Version 1.1 [Data on File]; 2022.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Prämedikation	Die Patienten <u>sind</u> mindestens bis Zyklus 2 mit Corticosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika <u>vorzubehandeln</u> . (Seite 3, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	ja
2	Infusion ¹⁾	Die intravenösen Infusionen des ersten Zyklus von Lunsumio® <u>sind</u> über einen Zeitraum von mindestens 4 h <u>zu verabreichen</u> . Wenn die Infusionen in Zyklus 1 gut vertragen werden, können die Infusionen der nachfolgenden Zyklen über einen Zeitraum von 2 h verabreicht werden. (Seite 3, Abschnitt 4.2 - Dosierung und Art der Anwendung)	ja ¹⁾
3	Überwachung auf infusionsbedingte Reaktionen (CRS) ¹⁾	Die Patienten <u>sind</u> auf Anzeichen oder Symptome eines CRS <u>zu überwachen</u> . Die Patienten sind anzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls zu	ja ¹⁾

		irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von CRS auftreten. (Seite 3, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	
4	Überwachung auf Anzeichen einer Infektion/ Infektionsprophylaxe	Lunsumio® darf während aktiver Infektionen nicht verabreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Lunsumio® bei Patienten 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 Patienten, die zuvor eine intensive immunsuppressive Behandlung erhalten haben, erwogen wird. <u>Bei Bedarf</u> sind dem Patienten prophylaktische antibakterielle, antivirale und/oder antimykotische Arzneimittel zu verabreichen. Die Patienten <u>sind</u> vor und nach der Verabreichung von Lunsumio® auf Anzeichen und Symptome einer Infektion <u>zu überwachen</u> und entsprechend zu behandeln. (Seite 3, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	nein
5	Überwachung auf Anzeichen eines Tumor-Lyse-Syndroms/ Laborchemische Kontrolle	Bei Patienten, die Lunsumio® erhielten, wurde über TLS berichtet. [...] <u>Bei Bedarf</u> ist den Patienten eine prophylaktische urikostatische Therapie (z. B. Allopurinol, Rasburicase) zu verabreichen. Die Patienten <u>sind</u> auf Anzeichen oder Symptome eines TLS <u>zu überwachen</u> , insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast oder schnell proliferierenden Tumoren sowie Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die klinische Chemie der Patienten ist zu überwachen und auffällige Laborwerte sind umgehend zu behandeln. (Seite 3, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	nein
6	Überwachung und Untersuchung auf Schübe der Tumorerkrankung ²⁾	Patienten, die mit Lunsumio® behandelt werden, <u>sind</u> auf Schübe der Tumorerkrankung an kritischen	ja ²⁾

		anatomischen Lokalisationen <u>zu überwachen</u> und <u>zu untersuchen</u> . (Seite 3, Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	
<p>¹⁾ ärztliche Leistung ist im Rahmen der Praxisklinischen Betreuung abgegolten</p> <p>²⁾ ärztliche Leistung ist Teil der routinemäßigen Verlaufskontrolle</p> <p>Quelle: (1)</p> <p>CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom, TLS: Tumor-Lyse-Syndrom, z. B.: zum Beispiel</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand von Juni 2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die EBM-Version 2022/2.Quartal verwendet (2).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Mosunetuzumab: Stand: Juni 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023719> [aufgerufen am: 09.06.2022].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf [aufgerufen am: 31.05.2022].