

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Epcoritamab (Tepkinly®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie

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

Stand: 05.10.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 8 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 10 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 10 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 11 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 11 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 15 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 21 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 24 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 29 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 30 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 31 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 37 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 37 |
| 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..... | 41 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 42 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 47 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 47 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 49 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 49 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 51 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation..... | 51 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 66 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 66 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 66 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 68 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 69 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 69 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V..... | 70 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 73 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Lugano-Modifikation der Ann Arbor-Klassifikation | 13 |
| Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz des DLBCL in Deutschland | 23 |
| Tabelle 3-3: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz des DLBCL in Deutschland in den Jahren 2024 – 2028 | 24 |
| Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 25 |
| Tabelle 3-5: Drittlinientherapie basierend auf beobachteter Inzidenz | 27 |
| Tabelle 3-6: Extrapolierte Anzahl an Patienten (ohne Rechtszensierung) ab der Drittlinie | 28 |
| Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten mit DLBCL ab der Drittlinie in der GKV | 29 |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 30 |
| Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 38 |
| Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 39 |
| Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 40 |
| Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 42 |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 43 |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 44 |
| Tabelle 3-15: Herleitung der Kosten für die regelhafte Prämedikation für Epcoritamab im Rahmen zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen..... | 45 |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient).... | 46 |
| Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 47 |
| Tabelle 3-18: Dosierungsschema | 51 |
| Tabelle 3-19: Epcoritamab-Vormedikation | 52 |
| Tabelle 3-20: Leitlinie für die CRS-Einstufung und –Behandlung..... | 53 |
| Tabelle 3-21: Leitlinie für die ICANS-Einstufung und –Behandlung | 55 |
| Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen bei anderen Nebenwirkungen | 57 |
| Tabelle 3-23: Risk Management Plan | 67 |
| Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 70 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Anzahl der Patienten mit einer Drittlinientherapie oder einer weiteren Therapielinie..... | 27 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| aa | Altersadjustiert |
| allo | Allogen |
| ANC | Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count) |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| ASTCT | American Society for Transplantation and Cellular Therapy |
| auto | Autolog |
| <i>BCL</i> | B-Zell-Lymphom (Gen) (B-Cell Lymphoma) |
| BiPAP | Biphasischer positiver Atemwegsdruck (Biphasic Positive Airway Pressure) |
| CAR | Chimärer Antigenrezeptor |
| CC | Komplikationen oder Komorbiditäten (Complications or Comorbidities) |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CPAP | Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (Continuous Positive Airway Pressure) |
| CR | Komplettes Ansprechen (Complete Response) |
| CRS | Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome) |
| CT | Computertomografie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTLS | Klinisches Tumorlysesyndrom (Clinical Tumor Lysis Syndrome) |
| DLBCL | Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma) |
| DRG | Diagnosis Related Groups |
| E | Extranodal |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EU | Europäische Union |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCB | Germinal Center B-Cell |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| ICANS | Immunzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome) |
| ICE | Immunzellosoziierte Enzephalopathie (Immune Effector Cell-associated Encephalopathy) |
| Ig | Immunglobulin |
| IPI | Internationaler Prognostischer Index |
| i.v. | Intravenös |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| <i>MYC</i> | Myelocytomatose-Oncogene (Gen) |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| NOS | Nicht weiter spezifiziert (Not Otherwise Specified) |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| PCP | Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie |
| PET | Positronenemissionstomografie |
| Pola-BR | Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab |
| r/r | Rezidivierend oder refraktär |
| R-CHOP | Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison |
| R-GemOx | Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin |
| RMP | Risk Management Plan |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SmPC | Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics) |
| SZT | Stammzelltransplantation |
| Tafa-Len | Tafasitamab + Lenalidomid |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| TLS | Tumorlysesyndrom |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis vom speziellen Interesse |
| ULN | Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal) |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| ZfKD | Zentrum für Krebsregisterdaten |
| 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.

Epcoritamab (Tepkinly®) wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären (r/r) diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie [1].

Bei Epcoritamab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [2]. Die Bestätigung des Orphan-Drug-Status durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erfolgte am 21. Juli 2023.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt [3]. Daher müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Orphan Drugs, deren Umsatz in den letzten zwölf Kalendermonaten die Grenze von 30 Millionen Euro nicht übersteigt [3], 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 Patienten 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 im vorliegenden Dossier erfolgt anhand von zwei Phase-I/II-Studien: der Zulassungsstudie GCT3013-01 und der die Zulassung unterstützenden Studie GCT3013-04.

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 Epcoritamab muss kein Nachweis zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer ZVT vorgelegt werden (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.

Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation entnommen. Angaben zu Therapieempfehlungen sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: September 2023.
2. European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000.
3. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 2023. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html. [Zugriff am: 05.09.2023]

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.

Beschreibung der Erkrankung

Das DLBCL ist eine Erkrankung des lymphatischen Systems, die von reifen B-Zellen ausgeht und somit zu den reifzelligen lymphatischen Neoplasien zählt. Das DLBCL ist durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet und führt unbehandelt rasch zum Tod [1, 2]. Obwohl bei vielen Patienten die Erkrankung innerhalb der ersten fünf Jahre kuriert werden kann, verbleibt das DLBCL für die übrigen Patienten eine fortschreitende Erkrankung, die häufig lebensbedrohend verläuft bzw. mit einer dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht [3].

Klassifikation

Die Einteilung der aggressiven B-Zell-Lymphome in verschiedene Subtypen erfolgt nach der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) über klinische Parameter, histologische Eigenschaften, den Immunphänotyp, die charakteristische Assoziation zu infektiösen Agenzien oder genetische Aberrationen [4]. Das DLBCL ist die weltweit häufigste Form der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und das DLBCL, das als DLBCL nicht weiter spezifiziert (Not Otherwise Specified, NOS) bezeichnet wird, ist der häufigste Subtyp. Dieser ist im Hinblick auf die klinische Präsentation, die Genexpression, das Ansprechen auf die Therapie und die Prognose sehr heterogen. Ein wichtiger Fortschritt zur weiteren Kategorisierung war die Unterteilung in zwei verschiedene molekulare Subtypen auf Grundlage ihrer Ursprungszelle. Ein Subtyp entsteht aus dem Keimzentrum der B-Zellen (Germinal Center B-Cell [GCB]-like) und einer aus den aktivierten B-Zellen. Bei 10 – 15 % der Fälle gelingt diese eindeutige Zuordnung nicht [2, 5]. Die angeführte Differenzierung hat derzeit eine prognostische, jedoch keine therapeutische Bedeutung [6]. Auch die Bedeutung einer weitergehenden molekularen Risikostratifizierung [7] oder genetischen Klassifikation großzelliger B-Zell-Lymphome über die Routinediagnostik hinaus [8] ist derzeit unklar und bisher ohne therapeutische Konsequenzen [1, 6].

Ätiologie und Pathogenese

Die Mehrzahl der DLBCL-Fälle tritt ohne erkennbare Ursache auf. Dabei können primäre DLBCL, die de novo entstehen, von den selteneren sekundären, die durch Progression oder Transformation eines klinisch weniger aggressiven Lymphoms wie beispielsweise der

chronischen lymphatischen Leukämie (Richter Transformation) oder eines follikulären Lymphoms (transformiertes DLBCL) entstehen, unterschieden werden [9].

Bei den meisten Patienten sind prädisponierende Erkrankungen bzw. Risikofaktoren nicht bekannt [6]. Als potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung des DLBCL wurden Immundefekte, Exposition mit alkylierenden Substanzen und ionisierender Strahlung sowie verschiedenen chemischen Stoffen, wie Pestiziden und Düngemitteln, berichtet [6, 9].

Symptomatik

Bei Patienten mit DLBCL kommt es typischerweise zu rasch progredienten Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodalen Manifestationen, die die variable Symptomatik der Patienten bestimmen [1, 2, 5]. Prinzipiell kann jeder Lymphknoten und jede körperliche Struktur betroffen sein [5]. Neben den konstitutionellen Symptomen umfasst das DLBCL daher auch lokale Symptome einer Lymphadenopathie, Endorganschäden durch die Beteiligung der Krankheit und Knochenmarkversagen, das zu Infektionen, Anämie und Thrombozytopenie führen kann. Bei ungefähr einem Drittel der Patienten zeigen sich B-Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß). Bis zu 40 % der Patienten weisen eine extranodale Erkrankung auf, wobei der Gastrointestinaltrakt die häufigste extranodale Stelle ist [5]. Wenn die Lymphome nahe der Körperoberfläche liegen, bemerken die Patienten die Veränderungen oft selbst [6]. Der häufig fortschreitende Verlauf der Erkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität und das Berufsleben der Patienten [10, 11].

Diagnostik

Die Lymphknotenschwellungen, Obstruktionssyndrome, Organfunktionsstörungen und Allgemeinsymptome von Patienten mit DLBCL können viele Ursachen haben und sind nicht für das DLBCL spezifisch [6]. Zur Sicherung der Diagnose und Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen ist eine Biopsie erforderlich, an der histologische, immunhistochemische, zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen erfolgen. Wenn die Morphologie bei der histologischen Beurteilung einem DLBCL entspricht, werden weitere Analysen durchgeführt, um eine Einteilung nach der WHO-Klassifikation zu ermöglichen. Bei einem Rezidiv sollte eine erneute Biopsie durchgeführt werden [1, 6].

Neben einem Blutbild zur Abschätzung der Organfunktionen (u. a. Leber, Niere) werden zur Beurteilung der Ausbreitung des DLBCL und des individuellen Risikos der Patienten bildgebende Verfahren eingesetzt. Eine Computertomografie (CT) oder auch Magnetresonanztomografie geben Aufschluss über die Ausbreitung und Größe des Lymphoms, während eine Positronenemissionstomografie/Computertomografie (PET/CT) zusätzlich Informationen über die Stoffwechselaktivität des Tumors aufzeigt. Die PET/CT dient auch zur Evaluierung des Behandlungsergebnisses anhand der Lugano-Kriterien und ist international anerkannter Standard [1, 6, 12].

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung für das DLBCL erfolgt nach der Ann Arbor-Klassifikation [13], die auf der Anzahl und Verteilung der Lymphom-Manifestationen im Körper sowie der An- oder

Abwesenheit von Allgemeinsymptomen basiert. Die vier Stadien der Ann Arbor-Klassifikation können in limitierte (I/II) und fortgeschrittene Stadien (III/IV) eingruppiert werden (Tabelle 3-1) [6, 12].

Tabelle 3-1: Lugano-Modifikation der Ann Arbor-Klassifikation

| Stadium | Nodaler Befall | Extranodaler (E) Befall |
|--|--|---|
| Limitiert | | |
| I | Ein einzelner Lymphknoten oder eine Gruppe benachbarter Lymphknoten | Eine einzelne extranodale Läsion ohne Lymphknotenbeteiligung |
| II | Zwei oder mehr befallene Lymphknotengruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells | Stadium I oder II bezüglich nodalen Befalls mit unmittelbar angrenzender extranodaler Beteiligung |
| II Bulky Disease | Längster Durchmesser > 6 – 10 cm ^a | Nicht anwendbar |
| Fortgeschritten | | |
| III | Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells; Lymphknoten oberhalb des Zwerchfells mit Beteiligung der Milz | Nicht anwendbar |
| IV | Zusätzliche, nicht unmittelbar an einen nodalen Befall angrenzende extralymphatische Beteiligung | Nicht anwendbar |
| a: In Deutschland übliche Definition von Bulky Disease: $\geq 7,5$ cm Längsdurchmesser E: Extranodal Quelle: [6] | | |

Extranodale Manifestationen sind auf die Stadien I und II beschränkt (wird durch das Hinzufügen des Buchstabens E kenntlich gemacht) und Bulky Disease auf das Stadium II. Unter einer Bulky Disease wird eine einzelne zusammenhängende Lymphom-Manifestation verstanden, die üblicherweise in ihrer größten Längsausdehnung gemessen wird. Des Weiteren wird in der Ann Arbor-Klassifikation auf die Angabe von B-Symptomen verzichtet. Die deutsche Leitlinie erachtet die Angabe von B-Symptomen aber auch beim DLBCL weiterhin als sinnvoll. Bei nicht kurativem Therapiekonzept kann das Vorliegen von B-Symptomen eine Behandlungsindikation darstellen und bei kurativer Behandlung kann deren Wiederauftreten das erste Anzeichen eines Krankheitsrückfalls sein. Entsprechend kann das Vorliegen von B-Symptomen therapeutische und diagnostische Konsequenzen haben [6].

Prognostische Faktoren und Prognose

Die individuelle Prognose von Patienten mit einem aggressiven NHL kann vor Beginn einer Therapie mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden, der sich aus den folgenden fünf Faktoren zusammensetzt:

- Alter (≤ 60 Jahre versus > 60 Jahre)
- Stadium nach Ann Arbor-Klassifikation (I, II versus III, IV)

- Extranodale Manifestationen (0 – 1 versus ≥ 2)
- Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) (\leq obere Normgrenze versus $>$ obere Normgrenze)
- Allgemeinzustand: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (0 – 1 versus ≥ 2)

Darauf basierend werden vier Risikogruppen bestimmt: niedriges Risiko (0 – 1 Punkt), niedrig-intermediäres Risiko (2 Punkte), hoch-intermediäres Risiko (3 Punkte) und hohes Risiko (4 – 5 Punkte) [14]. Der prognostische Wert des IPI wurde nicht nur im Hinblick auf das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), sondern auch auf das ereignisfreie Überleben und das progressionsfreie Überleben bestätigt [15].

Eine Variante des IPI, der altersadjustierte (aa)IPI, beinhaltet nur die Faktoren Ann Arbor-Stadium, LDH und Allgemeinzustand. Dieser reduzierte Prognose-Score definiert die vier Risikogruppen durch 0, 1, 2 oder 3 ungünstige Faktorausprägungen und eine vom Alter unabhängige Überlebensprognose [1]. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt, je nach Alter des Patienten, den IPI oder aaIPI zur Auswahl der Erstlinientherapie heranzuziehen [6].

Neben den im IPI und/oder aaIPI berücksichtigten Komponenten gibt es weitere prognostische Faktoren. Das Vorhandensein einer Bulky Disease ($\geq 7,5$ cm) gilt laut deutscher S3-Leitlinie als Risikofaktor und soll ebenfalls bei der Auswahl der Erstlinientherapie berücksichtigt werden [6].

Auch ein großzelliger Knochenmarksbefall und bestimmte genetische Veränderungen, wie Translokationen oder Überexpressionen von Myelocytomato-Oncogene (*MYC*)II, B-Zell-Lymphom (*BCL2*) und/oder *BCL6* werden in der Literatur als prognostisch ungünstig diskutiert [16]. Liegt eine gleichzeitige Translokation des *MYC*- und *BCL2*- und/oder *BCL6*-Onkogens vor, spricht man von sogenannten Double-Hit- bzw. Triple-Hit-Lymphomen. Im Gegensatz zum IPI, der bei der Auswahl der Erstlinientherapie eine Rolle spielt, haben diese weiteren Risikofaktoren aber aktuell keine therapeutische Konsequenz [1]. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt außerhalb von klinischen Studien DLBCL/hochgradige B-Zell-Lymphome mit *MYC*-Translokation und *BCL2*- und/oder *BCL6*-Translokation analog zum DLBCL, NOS zu behandeln [6].

Charakterisierung der Zielpopulation

Epcoritamab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. Bei diesen Patienten konnte in mindestens zwei vorherigen Behandlungslinien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden. Diese Patienten sehen sich daher weiterhin mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit ungünstiger Prognose sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert. In großen historischen Kohorten lag das mediane OS dieser Patienten lediglich bei sechs Monaten [17]. Für diese Patienten besteht somit ein hoher Bedarf an neuen hochwirksamen Wirkstoffen wie Epcoritamab [3].

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.

Therapie der Erkrankung

Erstlinie

Das DLBCL und die ihm verwandten Entitäten sind prinzipiell heilbare Erkrankungen, die unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufen. Die Indikation zur Therapie ergibt sich aus der Diagnose. Die genaue Behandlungsstrategie orientiert sich dabei insbesondere am Alter und der jeweiligen Risikokonstellation der Patienten. Für alle Patienten mit Erstdiagnose eines DLBCL und ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit wird eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Polychemotherapie in kurativer Intention eingeleitet [1, 6, 18]. Als Erstlinientherapie kommt traditionell eine Chemoimmuntherapie aus Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (R-CHOP) zum Einsatz. Die Heilungsrate mit der Standard-Erstlinientherapie liegt beim DLBCL bei etwa 60 – 70 % [1, 5]. Je nach Alter und Risikogruppe (aaIPI und IPI, Vorliegen einer Bulky Disease) werden verschiedene R-CHOP-Behandlungsprotokolle und R-CHOP ähnliche Kombinationen empfohlen. Bei Patienten mit einem PET-positiven Restbefall nach der Chemoimmuntherapie soll eine konsolidierende Bestrahlung erfolgen [6].

Ein Therapieversagen auf die Erstlinie liegt bei 30 – 40 % der Patienten vor [2, 6, 19, 20]. Patienten, die auf die Erstlinientherapie nicht ansprechen oder die innerhalb eines Jahres nach Erstbehandlung ein Rezidiv erleiden, haben trotz der Verfügbarkeit mehrerer Rituximab-basierter Therapien eine sehr schlechte Prognose [17, 21]. Insgesamt nehmen für diese Patienten die Ansprechraten, die Wahrscheinlichkeit einer Heilung sowie das OS mit zunehmender Anzahl an Therapielinien stetig ab [22].

Rezidivtherapie Zweitlinie

Hinsichtlich der weiteren Therapiestrategie besteht nach dem Wiederauftreten der Erkrankung die Option einer primär kurativen oder primär palliativen Intention. Es wird dabei unterschieden, ob Patienten hochdosisfähig (bzw. transplantationsgeeignet) und somit für eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer (auto) Stammzelltransplantation (SZT) geeignet sind oder nicht. Das Therapieziel bei der Behandlung eines Rezidivs schließt entsprechend das Erzielen von langfristigen Remissionen bis hin zur potenziellen Heilung ein [6].

Mit zellbasierten Therapien, wie der SZT und der seit kurzem verfügbaren chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie, ist in der Rezidivtherapie eine Heilung möglich, vorausgesetzt der Patient ist für diese Therapien geeignet. Bei Rezidiv bzw. Progress innerhalb

von zwölf Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie sollen CAR-T-Zellen präferiert werden, bei späterem Rezidiv/Progress (> 12 Monate) eine platinbasierte Induktionstherapie mit autoSZT [1, 6].

Die autoSZT kann allerdings aufgrund des in der Rezidivsituation häufig nur noch schlechten Ansprechens nur bei einem Drittel der Patienten tatsächlich durchgeführt werden [17, 23]. Nach erfolgter autoSZT muss bei ca. 50 % der Patienten mit einem erneuten Rezidiv gerechnet werden [17]. Insgesamt konnten somit bisher nur ca. 10 % der Patienten mit einem Therapieversagen in der Erstlinie in der Zweitlinie erfolgreich einer potenziell kurativen Therapie zugeführt werden. Die große Mehrzahl der Patienten benötigt entsprechend meist sehr bald eine Drittlinientherapie [24].

Von den verfügbaren CAR-T-Zelltherapien werden in der Zweitlinie Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen Maraleucel empfohlen [6]. In der Zulassungsstudie zu Axicabtagen-Ciloleucel erhielten 170 Patienten die CAR-T-Zelltherapie und es zeigte sich ein signifikant längeres ereignisfreies Überleben im Vergleich zur Standardtherapie. Für das OS konnte bislang keine statistische Signifikanz gezeigt werden. Kein Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie zeigte sich bei 17 % der Patienten und auf die Standardtherapie bei 50 % [25]. Für die Anwendung von Lisocabtagen Maraleucel sind die Daten zum OS aufgrund der noch relativ kurzen Nachbeobachtungszeit nur eingeschränkt beurteilbar [6]. In der Zulassungsstudie erhielten 90 Patienten die CAR-T-Zelltherapie und es zeigte sich ebenfalls ein signifikant längeres ereignisfreies Überleben im Vergleich zur Standardtherapie [26]. Zu beiden Therapien liegen noch keine aussagekräftigen Real-World-Daten vor, die eine sichere Einschätzung ihres Stellenwerts in der Zweitlinientherapie erlauben.

Für Patienten, die nicht für zelluläre Therapien geeignet sind oder eine solche nicht wünschen, besteht kein etablierter Therapiestandard. Zur Induktion einer Remission soll patientenindividuell eine der folgenden Therapien angeboten werden [6]:

- weniger intensives Chemoimmuntherapieprotokoll (z. B. Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin [R-GemOx]) oder
- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) oder
- Tafasitamab + Lenalidomid (Tafa-Len).

Das Protokoll R-GemOx ist die historisch etablierte Standard-Chemoimmuntherapie für Patienten, die sich nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie eignen. In den letzten Jahren wurden weitere Therapieoptionen entwickelt, sodass mittlerweile in diesem Patientenkollektiv auch Pola-BR oder Tafa-Len zum Einsatz kommen. Im palliativen Setting wird vor allem bei sehr alten und komorbiden Patienten zur Remissionsinduktion bevorzugt die Kombination BR verwendet [6].

Patienten mit einem Versagen auf die Erstlinie haben eine schlechte Prognose und sprechen meist schlecht auf die Zweitlinientherapie an. In der internationalen, retrospektiven Multikohortenstudie SCHOLAR-1 beispielsweise lag in den vier analysierten Datenquellen der

Anteil der Patienten, die refraktär auf die Zweit- oder Folgelinienbehandlung waren, bei 46,5 % [17]. Im Hinblick auf Pola(-BR) zeigen Daten aus der Versorgung, dass 57,1 – 67,3 % der Patienten nicht auf die jeweilige Therapie ansprechen [27, 28], bei Tafa-Len waren es 73 % [29].

Rezidivtherapie Drittlinie und spätere Linien

Für Patienten in der Drittlinie und späteren Linien existiert bislang kein etablierter Therapiestandard. Analog zu Therapien in der Zweitlinie lassen sich auch hier die Therapien in zelluläre und nicht zelluläre Optionen einteilen.

Als zelluläre Therapien steht eine auto bzw. allogene (allo) SZT sowie eine der drei zugelassenen CAR-T-Zelltherapien zur Verfügung, falls diese nicht bereits in der Zweitlinie eingesetzt wurde. Die Ansprechraten in der Versorgung zu den CAR-T-Zelltherapien zeigen, dass es bei 28 % der Patienten zu keinem Ansprechen auf die Therapie kam. Bei Patienten mit zwei oder drei Vortherapien lag der Anteil bei ca. 25 % [30, 31] bzw. 26 %, bei vier Vortherapien bei 36 % [31]. Analysen zu anderen Therapien zeigen analog dazu kein Ansprechen bei 68 % (je nach Therapielinie 68 %, 84 % und 92 %) der Patienten [31]. Daten aus einem deutschen Transplantationsregister zufolge kam es bei Patienten, die zu einem großen Teil bereits drei und mehr Vortherapien hatten, im Rahmen der Bridging-Therapie¹ bei 78 % zu keinem Ansprechen [32]. Von den Patienten, die in der Folge eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, traf dies auf 35 % zu [32]. Die Behandlung mit CAR-T-Zellen hat mit hohen Ansprechraten und einer dauerhaften Remission die Ergebnisse ab der Drittlinietherapie erheblich verbessert und gehört inzwischen zu den Standardtherapien in der Drittlinie. Mit einem Gesamtansprechen von 65 – 74,6 % weist die CAR-T-Zelltherapie eine deutlich höhere Wirksamkeit als andere Substanzklassen auf und bietet den Patienten eine Aussicht auf Heilung [30-32]. Unter einer konventionellen Chemoimmuntherapie erreichen die Ansprechraten 22 – 32 % [31, 32].

Eine weitere potenziell kurative Option für hochdosisfähige Patienten ab der Drittlinie, die bereits eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben oder dafür nicht in Frage kommen, stellt eine platinbasierte Induktionstherapie dar, auf die eine alloSZT oder autoSZT folgen kann [6]. Es ist allerdings zu bedenken, dass das Erreichen einer Remission unmittelbare Voraussetzung für eine SZT ist, und Patienten ab der Drittlinie häufig nicht mehr hochdosisfähig sind, wodurch diese Therapieoption selten zum Einsatz kommt, wie eine belgische Registeranalyse sowie eine deutsche Kassendatenanalyse bestätigen [21, 33]. Höheres Alter, Komorbiditäten und der Allgemeinzustand können die Durchführbarkeit der alloSZT bei Patienten mit Lymphomen beeinträchtigen [6, 34]. Im Hinblick auf die alloSZT ist zwar die transplantationsassoziierte Mortalität in den letzten Jahren deutlich gesunken, liegt aber in den ersten beiden Jahren nach der Transplantation immer noch bei bis zu 30 % [34]. Begründet ist dies hauptsächlich durch die akute und chronische Graft-Versus-Host-Krankheit. Des Weiteren tragen Komplikationen wie neutropenische und opportunistische Infektionen, transplantationsbedingte

¹ Überbrückungstherapie zwischen der Entnahme der T-Zellen und der Infusion der CAR-T-Zellen.

Mikroangiopathien und venös-okklusive Erkrankungen zur Mortalität und Morbidität nach einer alloSZT bei [34].

Bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention (Bridging) soll Patienten ab der Drittlinie eine Therapie mit

- Pola-BR oder
- Tafa-Len oder
- einer konventionellen Chemoimmuntherapie oder
- zielgerichteten Substanzen oder
- einer Bestrahlung

angeboten werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller Optionen ist individuell abzuwägen [6]. Der erneute Einsatz der oben genannten Therapieoptionen in der Drittlinie und späteren Linien richtet sich dabei vorrangig nach den Vortherapien und der Dauer der letzten Remission. Wie bei anderen verfügbaren zytotoxischen Medikamenten beeinflussen neben dem Nebenwirkungsspektrum patientenspezifische Faktoren wie das Alter und Komorbiditäten die Wahl der Therapie. In der palliativen Situation wird auch eine Strahlentherapie als eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle gesehen [6].

Therapeutischer Bedarf

Das DLBCL zeichnet sich durch einen aggressiven Verlauf aus und führt unbehandelt rasch zum Tod [1, 2]. Ein Therapieversagen auf die Erstlinie liegt bei 30 – 40 % der Patienten vor [2, 6, 19, 20]. Insgesamt nehmen für diese Patienten die Ansprechraten, die Wahrscheinlichkeit einer Heilung sowie das OS mit zunehmender Anzahl an Therapielinien stetig ab [22]. In großen historischen Kohorten lag das mediane OS dieser Patienten lediglich bei sechs Monaten [17]. Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie haben daher eine infauste Prognose. Entsprechend besteht ungeachtet der in den letzten Jahren neu zur Verfügung stehenden Therapien in dieser Population weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf [3]. Daher wurde der Orphan-Drug-Status von Epcoritamab durch die EMA am 21. Juli 2023 für das DLBCL bestätigt.

Für die Drittlinie und späteren Linien existiert kein Therapiestandard, die Auswahl der oben beschriebenen Therapieoptionen erfolgt entsprechend als individualisierte Einzelfallentscheidung unter Beachtung des spezifischen Nutzen-Risiko-Verhältnisses der verschiedenen Therapieverfahren [6].

Potenziell kurative Therapieansätze kommen in der Drittlinie nur noch für wenige Patienten infrage. Da die autoSZT die Standardtherapie für geeignete Patienten in der Zweitlinie ist und die alloSZT aufgrund des relativ hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos nur noch für wenige Patienten bzw. aufgrund der methodenimmanenten Toxizität nur für ausgewählte jüngere Patienten (< 65 – 70 Jahre) in Frage kommt [24], stellen sowohl die autoSZT als auch die

alloSZT für Patienten ab der Drittlinie in der Regel keine relevante Therapieoptionen mehr da und werden entsprechend selten angewendet [21, 33].

Auch die Anwendung von CAR-T-Zelltherapien kommt aufgrund von Komorbiditäten, Kontraindikationen oder schnellem Krankheitsprogress nicht für alle Patienten in Drittlinie infrage [24]. Ungeachtet der hohen Ansprechraten unter einer CAR-T-Zelltherapie kann es unter der Therapie zu schweren unerwünschten Ereignissen kommen, darunter dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) und neurologischen Ereignissen [25, 26]. Des Weiteren stellen CAR-T-Zelltherapien aufgrund ihrer hoch komplexen Herstellungsweise hohe Ansprüche an die Logistik und Versorgungsstrukturen, was zu zusätzlichen Limitationen führen kann. So dürfen CAR-T-Zelltherapien nur an bestimmten spezialisierten Zentren durchgeführt werden, welche entsprechenden Qualitätsstandard sowie Kapazitäten besitzen, um den Genehmigungsprozess, die Durchführung der Therapie und die Patientenbetreuung (beispielsweise Vorhandensein einer Intensivstation) sicherstellen zu können.

Weiterhin ist davon auszugehen, dass mit Zulassung der CAR-T-Zelltherapien in der Zweitlinie in Zukunft CAR-T-Zellen zunehmend schon im ersten Rezidiv eingesetzt werden, wodurch der Einsatz der CAR-T-Zelltherapien in der Drittlinie potenziell abnimmt, der medizinische Bedarf für Therapieoptionen, die auch nach Scheitern einer CAR-T-Zelltherapie gute Wirksamkeit zeigen, hingegen steigen wird.

Die erneute Anwendung der Chemoimmuntherapien oder anderer palliativer Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet bleibt insbesondere bei Chemotherapie-refraktären Patienten auch bei Substanzklassenwechsel in der Regel erfolglos. Die Rate des kompletten Ansprechens in dieser Situation liegt deutlich unter 10 % [6]. Daten aus der Versorgung zu Pola(-BR) und Tafa-Len geben ein komplettes Ansprechen von 10 – 17,0 % an [27, 29, 30].

Zusammengefasst stehen einige Therapieoptionen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL ab der Drittlinie zur Verfügung, aber deren Einsatz, insbesondere der der zellulären Therapieoptionen, ist durch verschiedene Faktoren limitiert.

Trotz der Neuzulassungen in den letzten Jahren besteht für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL insbesondere ab der dritten Therapielinie nach wie vor ein sehr hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen [35]. Das Therapieziel für diese Patienten besteht in einer Verlängerung des Überlebens mit Erhalt der Lebensqualität.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Epcoritamab als Chemotherapie-freie, subkutan verabreichte Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie [36].

In der Zulassungsstudie GCT3013-01 und der unterstützenden Studie GCT3013-04 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen durch zwei oder mehr vorherige Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte. Dies sind Patienten, die einen

besonders hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an innovativen Therapieoptionen haben. Bei 82,0 % bzw. 80,6 % der Patienten hat die Erkrankung nicht auf die letzte systemische antineoplastische Therapie angesprochen (refraktär) und bei mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Patienten (58,3 % bzw. 55,6 %) hat die Erkrankung bereits nicht auf die erste Therapie angesprochen (primär refraktär). Zudem hatten 38,1 % der Patienten in der GCT3013-01 eine vorherige CAR-T-Zelltherapie, von denen die Mehrheit der Patienten refraktär gegenüber der CAR-T-Zelltherapie war (Modul 4 A).

In dieser schwer zu behandelnden, multipel r/r Patientenpopulation wurde unter der Epcoritamab-Monotherapie in der Zulassungsstudie GCT3013-01 ein medianes OS von 19,4 Monaten und in der unterstützenden Studie GCT3013-04 ein medianes OS von 14,9 Monaten gezeigt (Modul 4 A). Die lange mediane Überlebensdauer unter Epcoritamab – ohne Verwendung konditionierender oder überbrückender Chemotherapien – ist für Patienten mit einem r/r DLBCL von extrem großer Bedeutung. In der Versorgung zeigte sich für dieses Patientenkollektiv unter Pola-BR- und Tafa-Len-Behandlung ein OS von im Median ca. 6 – 9 Monaten [27-30] und unter CAR-T-Zelltherapien von ca. 12 – 19,3 Monaten [30-32].

Unter Epcoritamab wurden in den vorliegenden Studien hohe Ansprechraten von 61,9 % (GCT3013-01) bzw. 55,6 % (GCT3013-04) erreicht. Das Ansprechen hielt im Median 17,3 bzw. 15,2 Monate an. Mehr als 40 % der Patienten in den Studien zeigten ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR), welches im Median 25,1 bzw. 15,1 Monate anhielt und bereits in kurzer Zeit nach Therapiebeginn (4 bzw. 2,9 Monate) erreicht wurde (Modul 4 A). In der Versorgung zeigten sich nach zwei Vortherapien unter Pola-BR- oder Tafa-Len-Behandlung komplette Ansprechraten von 10 – 17 % [27, 29, 30] und unter Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien von ca. 37 – 56 % [30-32].

Das Erreichen eines CR ist für Patienten mit einem r/r DLBCL von großer prognostischer Bedeutung. Die hohen Ansprechraten mit Epcoritamab übertrugen sich in der Zulassungsstudie in ein für die betrachtete Patientenpopulation langes medianes Überleben von 19,4 Monaten.

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale und Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma zeigte sich unter Epcoritamab eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie GCT3013-01 (Modul 4 A).

Neben der guten Wirksamkeit zeigt Epcoritamab in dem betrachteten Patientenkollektiv, welches mehrfach vorbehandelte, komorbide sowie ältere Patienten umfasst, eine gute Verträglichkeit. In den betrachteten Studien kam es nur zu einer geringen Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Insbesondere bei dem unerwünschten Ereignis von speziellem Interesse (UESI) CRS zeigten sich mit 3,6 % bzw. 8,3 % der Patienten insgesamt nur wenige Ereignisse mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 , wobei fast alle Ereignisse innerhalb von wenigen Tagen abgeklungen waren. Der Zeitpunkt, wann das CRS auftrat, war in den allermeisten Fällen vorhersehbar nach der ersten vollen Dosisgabe von Epcoritamab. Therapieabbrüche aufgrund von CRS traten lediglich bei einem Patienten (0,7 % aller Patienten) auf (Modul 4 A).

Zusätzlich handelt es sich bei den immunvermittelten UESI (CRS und immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom [Immune Effector-Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS]) um bekannte Klasseneffekte T-Zell-vermittelter Therapien, für die bereits etablierte Methoden zur Prävention und Kontrolle vorliegen [37].

Das gute Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab zusammen mit einer besonders wenig zeitaufwendigen, subkutanen Verabreichung führt insgesamt zu einer geringen Therapielast, bei guter Wirksamkeit sowie Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Mit Epcoritamab steht somit für Patienten, bei denen durch etablierte Therapien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden konnte, eine neue hochwirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die Chemotherapie-frei ist und mit wenig Zeitaufwand subkutan verabreicht werden kann.

Unter Epcoritamab werden hohe und anhaltende Ansprechraten und bei 40,3 % bzw. 47,2 % der Patienten ein CR erreicht. Dieses hohe Ansprechen überträgt sich in ein langes medianes OS (in der Zulassungsstudie 19,4 Monate) und einer Verbesserung des Gesundheitsstatus sowie der Lebensqualität unter Therapie. Das Verträglichkeitsprofil von Epcoritamab ist konsistent mit den bekannten Profilen dieser Wirkstoffklasse. Insgesamt zeigt sich unter Epcoritamab mit Hinblick auf das betrachtete Patientenkollektiv sowie der Schwere der Erkrankung eine gute Verträglichkeit.

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.

Prävalenz und Inzidenz des DLBCL

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Epcoritamab ist die Behandlung erwachsener Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. Das DLBCL ist eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 4 Fällen pro 10.000 Einwohnern in der Europäischen Union (EU) [38]. Das DLBCL tritt überwiegend bei älteren Patienten mit einem medianen Alter von 65 Jahren auf. Die Altersverteilung ist jedoch breit und es können Patienten jeder Altersstufe betroffen sein. Männer sind dabei etwas häufiger betroffen als Frauen [6].

Prävalenz und Inzidenz auf Basis einer Kassendatenanalyse

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Datenbank der AOK PLUS herangezogen, einer deutschen Krankenkasse, bei der rund 3,6 Millionen Menschen (vorwiegend in den Bundesländern Sachsen und Thüringen) gesetzlich versichert sind. Deutsche Versicherungsdaten sind eine valide und häufig genutzte Quelle für die Analyse aktueller Behandlungssituationen und Behandlungsmuster im Versorgungsalltag. Sie beinhalten Informationen über soziodemografische Daten der Patienten sowie über Diagnosen, Behandlungen und Kosten aus Daten der Primärversorgung, Arzneimittel, Krankenhausaufenthalte und Arbeitsunfähigkeit. Basierend auf den Versicherungsdaten im Zeitraum vom 01. Januar 2010 – 31. Dezember 2021 wurde von Cytel/Ingress-Health in Kooperation mit dem Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e. V. eine retrospektive Analyse von Kohorten durchgeführt. Anhand der anonymisierten Daten wurden in dieser Querschnittsstudie sowohl die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten mit DLBCL ermittelt als auch die jeweiligen eingesetzten Therapien und die entsprechende Therapielinie. Es ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation repräsentativ für die Zielpopulation und auch für die Gesamtpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist [39].

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz wurden in zwei Kohorten erwachsene Patienten mit DLBCL-Diagnose (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification Code C83.3) betrachtet. Für die Inzidenz wurde bei der Extrapolation der Daten davon ausgegangen, dass die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten pro Jahr konstant ist, und dass die Patienten mit und ohne Verordnungsdaten gleichmäßig über den Studienzeitraum (01. Januar 2017 – 30. Juni 2021) verteilt sind [39].

Die kumulative Inzidenz für die Jahre 2019 und 2020 wird wie folgt berechnet:

$$\text{Kumulative Inzidenz} = \frac{\text{DLBCL-Neudiagnosen in 2019 oder 2020}}{\text{Erwachsene Patienten mit kontinuierlicher Versicherung in 2019 oder 2020}}$$

Die Inzidenz wird pro 100.000 Einwohner angegeben und die kumulative Inzidenz wird anhand von Alters- und Geschlechtsverteilungen der deutschen Bevölkerung unter Verwendung von Daten des Statistischen Bundesamtes standardisiert.

Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz des DLBCL in Deutschland

| | Prävalenz DLBCL Rate pro 100.000 Einwohner | Inzidenz DLBCL | | |
|--|--|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | | Rate pro 100.000 Einwohner | Fallzahlen in Deutschland | Fallzahlen in der GKV |
| 2019 | | | | |
| Rohe Rate | 34,83 | 14,04 | 11.677 | 10.257 |
| Altersadjustiert | 32,00 | 12,81 | 10.654 | 9.358 |
| Geschlechtsadjustiert | 34,94 | 14,1 | 11.727 | 10.300 |
| Alters- und geschlechtsadjustiert | 30,90 | 12,30 | 10.230 | 8.985 |
| 2020 | | | | |
| Rohe Rate | 36,67 | 12,7 | 10.561 | 9.306 |
| Altersadjustiert | 34,38 | 11,74 | 9.762 | 8.602 |
| Geschlechtsadjustiert | 36,87 | 12,77 | 10.620 | 9.357 |
| Alters- und geschlechtsadjustiert | 33,3 | 11,3 | 9.398 | 8.280 |
| DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [39-41] | | | | |

Zur Abschätzung der absoluten Anzahl an Neuerkrankungen in den Jahren 2019 und 2020 werden Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in diesen Jahren herangezogen (2019: 83.166.711; 2020: 83.155.031 [42]) und mit den Inzidenzraten multipliziert. Der Anteil der Versicherten in der GKV ergibt sich aus der Gesamtzahl der GKV-Versicherten in den entsprechenden Jahren (2019: 73.052.555 [43]; 2020: 73.274.131 [44]) und der deutschen Gesamtbevölkerung. Im Jahr 2019 betrug der Anteil 87,8 %, im Jahr 2020 88,1 %. Die Raten der Prävalenz und Inzidenz des DLBCL in Deutschland sowie die berechneten Fallzahlen in Deutschland bzw. in der GKV können Tabelle 3-2 entnommen werden.

Die hier basierend auf den Kassendaten ermittelten Raten zur Inzidenz und Prävalenz sind höher als in vorherigen Nutzendossiers beschriebene Raten basierend auf Fallzahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD). Grund dafür könnte sein, dass beide Quellen keine komplette Abdeckung haben. Während die hier vorliegende Analyse vollständige Daten von Patienten aus mehrheitlich ostdeutschen Bundesländern enthält, ist der ZfKD-Datensatz mit Hinblick auf ostdeutsche Bundesländer insbesondere für die Jahre 2016 – 2018 unvollständig [45]. Zudem ist basierend auf den öffentlich zugänglichen Daten nicht detailliert nachvollziehbar, wie die jeweiligen Raten in den vorherigen Nutzendossiers ermittelt wurden. Im Folgenden werden alle weiteren Berechnungen basierend auf den Kassendaten erfolgen.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Aus den Kassendaten geht hervor, dass Frauen und Männer mit annähernd gleicher Häufigkeit an DLBCL erkranken. Das DLBCL tritt überwiegend bei älteren Patienten mit einem mittleren Alter von 72 Jahren auf [39]. Die Altersverteilung ist jedoch breit und es können Patienten jeder Altersstufe betroffen sein [6].

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.

Da vorrangig ältere Patienten in einem Alter von ≥ 65 Jahren an DLBCL erkranken, ist anzunehmen, dass sowohl Prävalenz als auch Inzidenz im Rahmen der Bevölkerungsentwicklung innerhalb der nächsten fünf Jahre leicht ansteigen werden. Für eine Abschätzung dieser erwarteten Veränderung wurden analog zur oben beschriebenen Berechnung der Prävalenz und Inzidenz für das Jahr 2020 auf Basis der Ergebnisse der Kassendatenanalyse die entsprechenden Patientenzahlen für die Jahre 2024 – 2028 berechnet. Dazu wurden die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes herangezogen und konstant bleibende Prävalenz- (33,3 Fälle pro 100.000 Einwohner) und Inzidenzraten (11,3 Fälle pro 100.000 Einwohner) angenommen. Die Ergebnisse dieser Berechnung sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst.

Tabelle 3-3: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz des DLBCL in Deutschland in den Jahren 2024 – 2028

| Jahr | Bevölkerung (in 1.000) ^a | Prävalenz | | Inzidenz | |
|------|--|---|------------|---|------------|
| | | Rate ^b (Fälle pro 100.000 Einwohner) | Fallzahlen | Rate ^b (Fälle pro 100.000 Einwohner) | Fallzahlen |
| 2024 | 84.621 | 33,3 | 28.179 | 11,3 | 9.562 |
| 2025 | 84.757 | 33,3 | 28.224 | 11,3 | 9.578 |
| 2026 | 84.878 | 33,3 | 28.264 | 11,3 | 9.591 |
| 2027 | 84.977 | 33,3 | 28.297 | 11,3 | 9.602 |
| 2028 | 85.056 | 33,3 | 28.324 | 11,3 | 9.611 |

a: 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31. Dezember 2021) des Statistischen Bundesamtes, Variante 2 (Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat) [46]
b: Angenommene Raten für Prävalenz und Inzidenz entsprechend den in Tabelle 3-2 beschriebenen alters- und geschlechtsadjustierten Raten.
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
Quelle: [47]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|---|
| Epcoritamab | 1.193 (796 – 1.591) | 992 (661 – 1.322) |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 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.

Patienten im Anwendungsgebiet

Bei r/r DLBCL handelt es sich um aggressive onkologische Erkrankungen, bei denen das mediane Überleben in historischen Kohorten weniger als ein Jahr beträgt [17, 48]. Aufgrund der kurzen Überlebenszeit wird im Folgenden für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Epcoritamab sowie der Patienten in der GKV die Inzidenz als Basis herangezogen. Da es sich beim DLBCL um eine Erkrankung handelt, die unbehandelt rasch zum Tod führt, wird zudem die Annahme getroffen, dass alle neuerkrankten Patienten zumindest eine Erstlinientherapie erhalten [1].

Angaben zur Größe der Population vorbehandelter DLBCL-Patienten finden sich bereits in vorhergehenden Nutzenbewertungsverfahren (Tisagenlecleucel 2020-03-15-D-530, Axicabtagen-Ciloleucel 2022-05-15-D-820, Lisocabtagen Maraleucel 2022-09-01-D-867, Polatuzumab Vedotin 2020-02-15-D-507, Tafasitamab 2021-09-15-D-732).

Im Verfahren zu Tisagenlecleucel für Patienten ab der Drittlinie merkt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den tragenden Gründen an, dass allen Berechnungsschritten aufgrund der getroffenen Annahmen und verwendeten Quellen relevante Unsicherheiten zugrunde liegen [49]. Im Verfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel sieht der G-BA keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber diesen Patientenzahlen [50] und zieht nach wie vor die Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Tisagenlecleucel heran (Zielpopulation von 450 – 720 Patienten in der Drittlinie) [51]. Auch im Verfahren zu Pola-BR für Patienten ab der Zweitlinie merkt der G-BA an, dass nur limitiert zugängliche epidemiologische Daten zur Verfügung stehen, sodass die Eignung einiger verwendeter Quellen mit Unsicherheiten verbunden ist und insgesamt die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet ist [52] und sieht auch im Verfahren zu Tafa-Len keine bessere Datenlage [53]. Auch die Übertragbarkeit der herangezogenen Anteilswerte wird an zahlreichen Stellen fraglich gesehen [53].

Die Unsicherheiten im Hinblick auf die jeweilige Größe der Zielpopulation basieren bei einem literaturbasierten Vorgehen auf der Verwendung unterschiedlichster Anteile aus den unterschiedlichen Quellen, welche aufgrund des Studiendesigns und/oder Alters der Studie meist nicht vergleichbar sind. Des Weiteren liegen zu den vorliegenden Indikationen insgesamt zu wenig belastbare Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag vor.

Aufgrund dieser nach wie vor bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz von r/r DLBCL-Patienten in Deutschland wurde wie bereits beschrieben für das vorliegende Dossier eine Kassendatenanalyse durchgeführt (Abschnitt 3.2.3). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in einem Arbeitspapier hervorgehoben, dass insbesondere in Ermangelung an geeigneten Literaturangaben Kassendaten eine geeignete Basis für eine transparentere Herleitung von Patientenzahlen darstellen [54]. Durch die Verwendung deutscher Diagnose- und Behandlungsdaten anstelle von internationalen Literaturdaten wird die Unsicherheit bezüglich der Patientenzahlen in der Zielpopulation und der Übertragbarkeit reduziert. Dieses Vorgehen wurde auch in der Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit r/r folliculärem Lymphom nach zwei oder mehr Therapielinien einer systemischen Therapie angewendet [55]. Ungeachtet nach wie vor bestehender Unsicherheiten wurde die auf diesem Weg ermittelte Anzahl von Patienten im Vergleich zu vorherigen Verfahren als adäquater beurteilt und vom G-BA herangezogen [49].

Im Hinblick auf die Überlebenszeit von Patienten mit r/r DLBCL wird dieser Zeitraum vom Studienzeitraum der Kassendatenanalyse ausreichend abgedeckt. Die ermittelten Daten erfüllen entsprechend nicht nur bezüglich der Qualität, sondern auch der Plausibilität hinsichtlich des Zeitraums der möglichen Therapielinien eines Patienten von der Diagnose bis über eine mögliche Drittlinie oder weitere Linie hinaus die Anforderungen an eine adäquate Herleitung der Zielpopulation.

Als Grundlage der Berechnung wird der Anteil aller inzidenten Patienten, bei denen tatsächlich eine Drittlinientherapie oder eine weitere Therapielinie durchgeführt wurde, herangezogen. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass es die Anteile der Patienten, die im Laufe der Therapie

versterben oder aus anderen Gründen keine weitere Therapielinie starten können, auf Basis der Ergebnisse aus der Versorgungsrealität berücksichtigt.

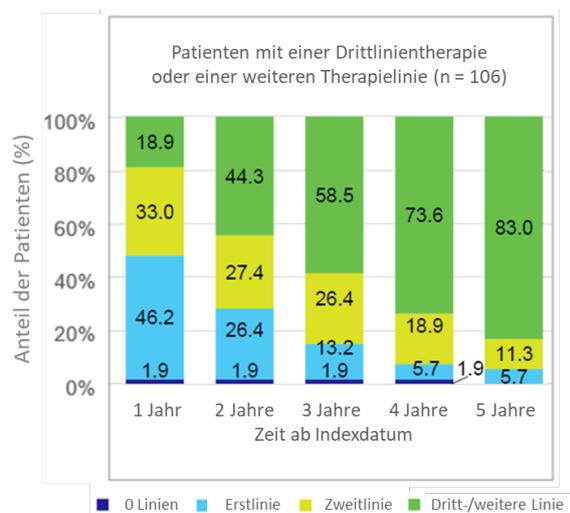


Abbildung 1: Anzahl der Patienten mit einer Drittlinietherapie oder einer weiteren Therapielinie

Quelle: [41]

Aus der Kassendatenanalyse geht hervor, dass von den inzidenten Patienten 106 Patienten drei Therapielinien erhielten. Dabei ist die Anzahl der beobachteten Drittlinietherapien unterschätzt, da Patienten, die gegen Ende des Beobachtungszeitraum eingeschlossen wurden, nicht ausreichend lange nachbeobachtet werden konnten (rechtszensiert). Um dies zu berücksichtigen, wurde ermittelt, wie hoch der Anteil der Patienten mit einer Drittlinietherapie ist, die bereits im ersten (zweiten – fünften) Jahr nach Diagnosestellung eine Drittlinietherapie beginnen (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Drittlinietherapie basierend auf beobachteter Inzidenz

| Maximale Beobachtungsdauer nach Diagnosestellung (Jahre) | | | | | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | Summe |
|---|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|-------|
| Jahr | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | |
| Anteil Patienten, die eine Drittlinietherapie erreichen können (%) | | | | | | | | | | |
| | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 83,0 | 73,6 | 58,5 | 44,3 | 18,9 | |
| Beobachtete inzidente Patienten in Kohorte (rechtszensiert) | | | | | | | | | | |
| | 308 | 316 | 295 | 291 | 284 | 289 | 269 | 301 | 280 | 2.633 |
| Berechnete Patienten, die eine Drittlinietherapie erreichen können (ohne Rechtszensierung) | | | | | | | | | | |
| | 308 | 316 | 295 | 291 | 236 | 213 | 157 | 133 | 53 | 2.002 |
| Quelle: [39-41] | | | | | | | | | | |

Ohne Rechtszensierung ist somit von einer Anzahl von 2.002 inzidenten Patienten mit DLBCL in der Kohorte auszugehen, die eine Drittlinietherapie erreichen können. Für die weitere

Berechnung der Zielpopulation wird diese extrapolierte Anzahl (ohne Rechtszensierung) an inzidenten Patienten verwendet. Der Quotient aus den 106 beobachteten Patienten mit einer Drittlinietherapie und den 2.002 Patienten, die eine Drittlinietherapie erreichen können, wird als Faktor herangezogen, um aus der Inzidenz des DLBCL den Anteil der Patienten mit einer Drittlinietherapie zu berechnen (Tabelle 3-6). Für die vierte und höhere Therapielinien wurden 32 Therapien identifiziert und der Anteil der Patienten in den entsprechenden Therapielinien analog zum beschriebenen Vorgehen berechnet (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Extrapolierte Anzahl an Patienten (ohne Rechtszensierung) ab der Drittlinie

| Deutschland | | | | GKV | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------|-------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| Inzidenz (Fall- zahlen) | Anzahl Patienten | | | Inzidenz (Fall- zahlen) | Anzahl Patienten | | |
| | in der Drittlinie | ab der Viertlinie | Summe | | in der Drittlinie | ab der Viertlinie | Summe |
| 2019 | | | | | | | |
| Rohe Rate | | | | | | | |
| 11.677 | 618,23 | 186,63 | 804,86 | 10.257 | 543,04 | 163,94 | 706,98 |
| 10.230 | 620,87 | 163,50 | 784,37 | 8.985 | 475,74 | 143,62 | 619,36 |
| 2020 | | | | | | | |
| Alters- und geschlechtsadjustiert | | | | | | | |
| 10.561 | 559,14 | 168,80 | 727,94 | 9.306 | 492,70 | 148,74 | 641,44 |
| 9.398 | 497,57 | 150,21 | 647,79 | 8.280 | 438,39 | 132,34 | 570,73 |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | | | | | | |
| Quelle: [39-41] | | | | | | | |

Unabhängig von der Extrapolation der Anzahl an Patienten bezüglich der Rechtszensierung sind diese Zahlen ebenfalls unterschätzt, da keine Patienten berücksichtigt werden, die während des Analysezeitraums innerhalb klinischer Studien behandelt wurden. Des Weiteren werden auch Patienten, die eine Drittlinietherapie oder eine weitere Therapielinie benötigen und dafür in Frage kommen, diese aber nicht in Anspruch nehmen, nicht erfasst.

Im Hinblick auf Patienten, die im Rahmen von onkologischen Studien behandelt werden, finden sich in der Literatur Angaben von 10 – 55 % der Patienten mit Studienteilnahme [56, 57]. Für Patienten mit DLBCL wird in der deutschen S3-Leitlinie unabhängig von der Therapielinie empfohlen, vor Therapiebeginn zu prüfen, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann [6]. Es ist somit davon auszugehen, dass in jeder Therapielinie ein Anteil von Patienten mit DLBCL innerhalb von klinischen Studien behandelt wird, insbesondere ab der Drittlinie, aber auch bereits ab der Zweitlinie, und diese Therapien entsprechend in der Auswertung nicht erfasst wurden. Unter der Annahme, dass dies auf ca. 10 – 55 % der Patienten zutrifft, werden eine entsprechende Unter- sowie Obergrenze der Zielpopulation errechnet (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten mit DLBCL ab der Drittlinie in der GKV

| | Untere Grenze | Obere Grenze | Mittelwert |
|---|---------------|-----------------|---------------|
| 2019 | | | |
| Rohe Rate | 785,53 | 1.571,06 | |
| Alters- und geschlechtsadjustiert | 688,18 | 1.376,36 | |
| 2020 | | | |
| Rohe Rate | 712,71 | 1.425,43 | |
| Alters- und geschlechtsadjustiert | 634,15 | 1.268,30 | |
| Mittelwert aus 2019 und 2020, alters- und geschlechtsadjustiert | 661,16 | 1.322,33 | 991,75 |
| DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | | |

Bezogen auf die Jahre 2019 und 2020 ergibt sich eine mittlere Patientenzahl von 992 (661 – 1.322) Patienten in der GKV, die eine Drittlinietherapie oder eine weitere Therapielinie erhalten haben.

Diese Anzahl an Patienten in der Zielpopulation bestätigt die Annahmen aus dem Verfahren zu Tisagenlecleucel insbesondere hinsichtlich der Untergrenze (Zielpopulation von 450 – 720 Patienten in der Drittlinie) [50, 51] und die Annahmen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. in einer Stellungnahme zum Verfahren von Axicabtagen-Ciloleucel [24]. Die Obergrenze entspricht etwa der Untergrenze (1.363 Patienten) der berechneten Zielpopulation für DLBCL-Patienten in der Drittlinie und weiteren Linien zum Verfahren Lisocabtagen Maraleucel (wenn man 4 % der Patienten mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom oder follikulärem Lymphom Grad 3B entsprechend unberücksichtigt lässt) [58].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|---|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Epcoritamab | Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie | Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen | 992 (661 – 1.322) |
| DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidivierend oder refraktär | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation gemäß Tabelle 3-7 und wird im vorherigen Abschnitt erläutert. Es wird daher auf dieselben Quellen, die in Abschnitt 3.2.4 genannt werden, verwiesen.

Da die Ergebnisse für Epcoritamab aus der Zulassungsstudie GCT3013-01 und der die Zulassung unterstützenden Studie GCT3013-04 für die Zielpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant sind, sind die Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und die GKV-Zielpopulation identisch.

Für die Zielpopulation wird auf Grundlage der vorliegenden Evidenz das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingestuft (Modul 4 A).

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.

Die Informationen für Abschnitt 3.2 entstammen einer händischen Literatursuche und der Fachinformation zu Epcoritamab [36].

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen [47]. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit einer Nachkommastelle gerundet dargestellt. Angaben zu Patientenzahlen werden als ganze Zahlen dargestellt.

Zur Bestimmung der Bevölkerungsgröße in Deutschland sowie des Anteils GKV-versicherter Patienten wurde auf verfügbare Daten des Bundesgesundheitsministeriums bzw. des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (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. Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, et al. Onkopedia Leitlinie der DGHO, OeGHO, SGHSSH und SSMO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Stand Juli 2022.
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2021;384(9):842-58.
3. European Medicines Agency. Orphan designation withdrawal assessment report. Breyanzi. Sponsor: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2022.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.
5. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology. 2018;50(1):74-87.

6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0 – Oktober 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL. 2022.
7. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24(5):679-90.
8. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1396-407.
9. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87(2):146-71.
10. Kelly JL, Pandya C, Friedberg JW, Mohile SG. Health-Related Quality of Life in Older Patients Following Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Diagnosis. *Blood.* 2012;120(21):4287.
11. Mols F, Aaronson NK, Vingerhoets AJ, Coebergh JW, Vreugdenhil G, Lybeert ML, et al. Quality of life among long-term non-Hodgkin lymphoma survivors: a population-based study. *Cancer.* 2007;109(8):1659-67.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
13. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1630-6.
14. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94.
15. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2373-80.
16. Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2124-33.
17. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800-8.
18. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v116-25.
19. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1822-7.
20. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-90.
21. Daneels W, Rosskamp M, Macq G, Saadoon EI, De Geyndt A, Offner F, et al. Real-World Estimation of First- and Second-Line Treatments for Diffuse Large B-Cell

- Lymphoma Using Health Insurance Data: A Belgian Population-Based Study. *Front Oncol.* 2022;12:824704.
22. Klink AJ, Nabhan C, Lee CH, Laney J, Yang Y, Purdum AG, et al. Real-World Management and Outcomes of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated in the United States. *Journal of Clinical Pathways.* 2020(6(1)):44-53.
 23. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeschna KM, Kuliczkowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(5):544-51.
 24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. Stellungnahme zu Axicabtagen-Ciloleucel (Nutzenbewertung vom 15.08.2022). 30. August 2022.
 25. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640-54.
 26. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;399(10343):2294-308.
 27. Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, Kerkhoff A, Noerenberg D, Kaebisch E, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv.* 2021;5(13):2707-16.
 28. Argnani L, Broccoli A, Pellegrini C, Fabbri A, Puccini B, Bruna R, et al. Real-world Outcomes of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Polatuzumab Vedotin-based Therapy. *Hemasphere.* 2022;6(12):e798.
 29. Qualls D, Buege MJ, Dao P, Caimi PF, Rutherford SC, Wehmeyer G, et al. Tafasitamab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (R/R LBCL): Real World Outcomes in a Multicenter Retrospective Study. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):787-9.
 30. Crombie JL, Jun M, Wang T, Mutebi A, Wang A, Chhibber A, et al. Clinical Outcomes of Novel Therapies in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. P1176. EHA Annual Congress; June 8–11 2023.
 31. Sermer D, Batlevi C, Palomba ML, Shah G, Lin RJ, Perales MA, et al. Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies. *Blood Adv.* 2020;4(19):4669-78.
 32. Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von Tresckow B, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood.* 2022;140(4):349-58.
 33. Borchmann P, Heger JM, Mahlich J, Papadimitriou MS, Riou S, Werner B. Healthcare Resource Utilization and Associated Costs of German Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Retrospective Health Claims Data Analysis. *Oncol Ther.* 2023;11(1):65-81.
 34. Dreger P, Fenske TS, Montoto S, Pasquini MC, Sureda A, Hamadani M, et al. Cellular Immunotherapy for Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Chimeric

- Antigen Receptor-Engineered T Cell Era: Still a Role for Allogeneic Transplantation? Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(4):e77-e85.
35. Thuresson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J. A Systematic Review of the Clinical Efficacy of Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. Adv Ther. 2020;37(12):4877-93.
 36. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: September 2023.
 37. Bücklein VL, Bader P, Bargou RC, Bethge W, Blumenberg V, Borchmann P, et al. Onkopedia Leitlinie der DGHO, OeGHO, SGHSSH und SSMO. CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen. Stand Juni 2020.
 38. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) Minutes for the meeting on 18-20 January 2022.
 39. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Claims data analysis – Non-Hodgkin's lymphoma patients in Germany. 2021.
 40. Cytel. Claims data analysis – Non-Hodgkin's lymphoma patients in Germany. Stage Ia and Stage Ib. Results v5.0. 25 May 2023.
 41. Cytel. Claims data analysis – Non-Hodgkin's lymphoma patients in Germany. Stage II. Results v4.0. 25 May 2023.
 42. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 05.09.2023]
 43. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Jahresdurchschnitt 2019 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 14. April 2020.
 44. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 24. März 2021.
 45. Robert Koch-Institut. Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD): Informationen zum Datensatz. Stand: 27. Juni 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Forschungsdaten/Informationen_datensatz/epidemiologischer_datensatz/epidemiologischer_datensatz_node.html. [Zugriff am: 04.09.2023]
 46. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1693899541123&code=12421#abreadcrumb>. [Zugriff am: 05.09.2023]
 47. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kalkulation zu Patientenzahlen in der Zielpopulation von Epcoritamab zur Behandlung des DLBCL. 2023.
 48. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2017;52(2):216-21.
 49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). 17. September 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom). 3. November 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8976/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom). 3. November 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5705/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820_BAnz.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab). 20. August 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6796/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid). 3. März 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8325/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 943: Nutzung von BARMER-Versorgungsdaten im Verfahren der Dossierbewertung des IQWiG. 6. Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga17-04_nutzung-von-versorgungsdaten-in-der-dossierbewertung_arbeitspapier_v1-0.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]
55. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 3 A. 25. Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/840/>. [Zugriff am: 05.09.2023]
56. Unger JM, Hershman DL, Till C, Minasian LM, Osarogiagbon RU, Fleury ME, et al. "When Offered to Participate": A Systematic Review and Meta-Analysis of Patient Agreement to Participate in Cancer Clinical Trials. J Natl Cancer Inst. 2021;113(3):244-57.

57. Roche Registration GmbH. Core Submission Dossier PTJA06 – Polatumumab Vedotin (POLIVY[®]) in Combination with Bendamustine and Rituximab is Indicated for the Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) who are Not Candidates for Hematopoietic Stem Cell Transplant. 2019.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien). 6. April 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5950/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_BAnz.pdf. [Zugriff am: 05.09.2023]

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 3-17 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 3-9 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 3-9: 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) |
|---|---|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Epcoritamab | Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie | 1. Jahr | | |
| | | 28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1 – 3:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklus 4 – 9:</u> Je 1 × an Tag 1 und 15 <u>Ab Zyklus 10:</u> 1 × an Tag 1 | 13 Zyklen à 28 Tage | <u>Zyklus 1 – 3:</u> 4 Tage <u>Zyklus 4 – 9:</u> 2 Tage <u>ab Zyklus 10:</u> 1 Tag |
| | | Folgejahr(e) | | |
| | | 1 × an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Zyklen à 28 Tage | 1 Tag |
| ZVT | | | | |
| Nicht zutreffend | - | - | - | - |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-9 wird auf den Behandlungsmodus der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Epcoritamab eingegangen. Bei der Behandlung mit Epcoritamab ist ein Dosierungsschema in 28-tägigen Behandlungszyklen vorgesehen. Nach einer Aufdosierung von 0,16 mg an Tag 1 und 0,8 mg an Tag 8 des 1. Zyklus wird Epcoritamab in einer Dosis von 48 mg subkutan injiziert, entsprechend dem folgenden Schema:

- Zyklus 1: Je 1 Gabe an Tag 1 (0,16 mg), 8 (0,8 mg), 15 und 22
- Zyklus 2 – 3: Je 1 Gabe an den Tagen 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4 – 9: Je 1 Gabe an den Tagen 1 und 15
- Ab Zyklus 10: 1 Gabe an Tag 1

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden [1]. Die Behandlungsdauer kann patientenindividuell unterschiedlich sein. Aufgrund einer spezifischen Aufdosierung erfolgt die Darstellung separat für das 1. Jahr sowie für jedes Folgejahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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) |
|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Epcoritamab | Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie | 1. Jahr | |
| | | 28-Tage-Zyklen <u>Zyklus 1 – 3:</u> Je 1 × an Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklus 4 – 9:</u> Je 1 × an Tag 1 und 15 <u>Ab Zyklus 10:</u> 1 × an Tag 1 | 28 Tage |
| | | Folgejahr(e) | |
| | | 1 × an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus | 13 Tage |
| ZVT | | | |
| Nicht zutreffend | - | - | - |
| <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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) |
|---|---|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Epcoritamab | Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie | 1. Jahr | | |
| | | 28 Tage | <u>Aufdosierung:</u> 0,16 mg an Tag 1 des 1. Zyklus 0,8 mg an Tag 8 des 1. Zyklus entspricht je 1 Durchstechflasche à 4 mg <u>Alle weiteren Gaben:</u> 48 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 48 mg | $2 \times 4 \text{ mg} +$ $26 \times 48 \text{ mg} =$ 1.256 mg |
| | | Folgejahr(e) | | |
| | | 13 Tage | 48 mg entspricht 1 Durchstechflasche à 48 mg | $13 \times 48 \text{ mg} = 624 \text{ mg}$ |
| ZVT | | | | |
| Nicht zutreffend | - | - | - | - |
| DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).

Epcoritamab wird pro Jahr in 13 Zyklen à 28 Tage verabreicht. Im Rahmen der initialen Aufdosierung wird Epcoritamab an Tag 1 des 1. Zyklus in einer Dosierung von 0,16 mg und an Tag 8 des 1. Zyklus in einer Dosierung von 0,8 mg gegeben, jeweils unter Verbrauch von 1 Durchstechflasche à 4 mg. Gemäß des Behandlungsschemas ergeben sich 26 weitere Gaben Epcoritamab à 48 mg innerhalb des ersten Jahres und somit ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Epcoritamab pro Patient von 1.256 mg. Für jedes weitere Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Epcoritamab pro Patient von 624 mg [1]. Bei der Berechnung des Verbrauchs wurde davon ausgegangen, dass angebrochene Einheiten nicht weiter verwendet werden können.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: 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 ^a |
|---|--|------------------|------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Epcoritamab | Epcoritamab (TEPKINLY[®], AbbVie) | | | |
| | 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung | PZN: 18468235 | 723,33 € | 653,75 € (723,33 € - 67,58 € - 2,00 €) |
| | 48 mg Injektionslösung | PZN: 18468206 | 8.340,81 € | 7.527,86 € (8.340,81 € - 810,95 € - 2,00 €) |
| ZVT | | | | |
| Nicht zutreffend | - | - | - | - |
| a: Kosten abzüglich gesetzlich anfallender Abschläge gemäß § 130a SGB V und Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben für Epcoritamab basieren auf firmeninternen Angaben von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG und werden zum 15. Oktober 2023 in der Lauer-Taxe veröffentlicht.

Zur Berechnung der Kosten wurde der Apothekenabgabepreis gemäß der Arzneimittelpreisverordnung herangezogen [2]. Aus GKV-Perspektive wurden der Apothekenabschlag von 2,00 € gemäß § 130 SGB V und gesetzlich anfallende Abschläge nach § 130a SGB V berücksichtigt und abgezogen.

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 3-13 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 3-13: 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 |
|--|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Epcoritamab | Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie | 1. Jahr | | |
| | | <i>Prämedikation (1. Zyklus)</i> | | |
| | | Prednisolon (100 mg oral oder i.v.) | 16 | 16 |
| | | H1-Antihistaminikum: Clemastinfumarat (2 mg i.v.) | 4 | 4 |
| | | Analgetikum/ Antipyretikum: Paracetamol (1.000 mg oral) | 4 | 4 |
| | | <i>Stationäre Krankenhausleistung</i> | | |
| | | Epcoritamab erste Volldosisinfusion (DRG R61H) | 1 | 1 |
| | | Folgejahr(e) | | |
| | | Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen | | |
| ZVT | | | | |
| Nicht zutreffend | - | - | | |
| DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis Related Groups; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zur Ermittlung der zusätzlichen GKV-Leistungen wurde die Fachinformation zu Epcoritamab herangezogen [1]. Die Angaben zu Behandlungsmodus und –dauer wurden Tabelle 3-9 entnommen.

Für die Behandlung mit Epcoritamab wird für alle Patienten im 1. Zyklus eine Prämedikation zur Prophylaxe gegen ein CRS empfohlen. Im Rahmen dieser Prophylaxe wird Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) vor jeder wöchentlichen Gabe von Epcoritamab sowie an 3 aufeinanderfolgenden Tagen nach jeder Gabe verabreicht. Zusätzlich wird vor jeder wöchentlichen Gabe von Epcoritamab ein H1-Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein äquivalenter Wirkstoff) und Paracetamol (650 – 1.000 mg oral) gegeben. In allen weiteren Zyklen wird diese Prämedikation nur für Patienten empfohlen, die bei einer vorangegangenen Gabe von Epcoritamab ein CRS Grad 2 oder 3 hatten [1]. Zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten für die Prämedikation im 1. Zyklus wurde als H1-Antihistaminikum der Wirkstoff Clemastinfumarat herangezogen, der laut Fachinformation in einer Dosierung von 2 mg intravenös verabreicht wird [3]. Für die Gabe von Paracetamol wurden die Kosten für eine Dosierung von jeweils 1.000 mg berechnet, da für die in der Fachinformation von Epcoritamab aufgeführte untere Grenze der Dosierung von 650 mg keine geeigneten Wirkstärken von Paracetamol auf dem deutschen Markt verfügbar sind.

Gemäß Fachinformation sind Patienten nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines ICANS zu überwachen. Dafür sollten die Patienten nach Verabreichung der ersten Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden [1]. Die Kosten für diesen stationären Aufenthalt wurden anhand einer Fallpauschale aus dem Diagnosis Related Groups (DRG)-Katalog berechnet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| <i>Prämedikation Epcoritamab</i> | |
| Prednisolon (100 mg oral oder i.v.) | 1,18 € |
| H1-Antihistaminikum: Clemastinfumarat (2 mg i.v.) | 2,93 € |
| Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (1.000 mg oral) | 0,58 € |

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| <i>Stationäre Krankenhausleistung</i> | |
| Epcoritamab erste Volldosisinfusion (DRG R61H) | 1.326,96 € |
| DRG: Diagnosis Related Groups; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-15: Herleitung der Kosten für die regelhafte Prämedikation für Epcoritamab im Rahmen zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen

| Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^a | Kosten pro Einheit | Kosten pro Leistung |
|---|--|--------------------|---------------------|
| <i>Prämedikation Epcoritamab</i> | | | |
| Prednisolon (100 mg oral oder i.v.) | | | 1,18 € |
| PREDNISOLON AL 50 mg Tabletten | | | |
| 50 × 50 mg 31,44 € ^b | 29,44 € (31,44 € - 2,00 €) | 0,59 € | |
| Clemastinfumarat (2 mg i.v.) | | | 2,93 € |
| TAVEGIL Injektionslösung 2 mg/2 ml Ampullen | | | |
| 5 × 2 mg 20,15 € | 14,64 € (20,15 € - 4,50 € - 1,01 €) | 2,93 € | |
| Paracetamol (1.000 mg oral) | | | 0,58 € |
| PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten | | | |
| 10 × 500 mg 2,96 € ^b | 2,92 € (2,96 € - 0,04 €) | 0,29 € | |
| a: Kosten abzüglich gesetzlich anfallender Abschläge gemäß § 130a SGB V (soweit zutreffend) und Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V b: Festbetrag GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: Lauer-Taxe (Stand: 01. Oktober 2023) | | | |

Die Herleitung der Kosten für die Prämedikation des zu bewertenden Arzneimittels ist in Tabelle 3-15 beschrieben. Für die Prämedikation wurden die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte aus der Lauer-Taxe online (Stand 01. Oktober 2023) entnommen.

Zur Berechnung der Kosten für die stationäre Überwachung von Patienten für 24 Stunden nach Verabreichung der Dosis von 48 mg Epcoritamab in Zyklus 1 an Tag 15 wird die DRG R61H – „Lymphom und nicht akute Leukämie ohne bestimmte komplizierende Faktoren, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne komplizierende Prozedur, Alter > 15 Jahre“ – herangezogen. Anhand des Fallpauschalenkatalogs 2023 lässt sich, bei einem

Bundesbasisfallwert 2023 von 4.000,71 € und einem Pflegeentgeltwert von 230,00 € [4, 5], ein DRG-Entgelt von 2.391,15 € berechnen [6]. Da die untere Grenzverweildauer der DRG R61H bei 2 Tagen liegt, ist aufgrund der empfohlenen Dauer des stationären Aufenthalts von 24 Stunden ein Abschlag von 1.064,19 € abzuziehen. Es verbleiben somit 1.326,96 € zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die stationäre Überwachung der Patienten.

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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (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 |
|--|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Epcoritamab | Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie | 1. Jahr | |
| | | <i>Prämedikation (1. Zyklus)</i> | |
| | | Prednisolon (100 mg oral oder i.v.) | 18,84 € |
| | | H1-Antihistaminikum: Clemastinfumarat (2 mg i.v.) | 11,71 € |
| | | Analgetikum/Antipyretikum: Paracetamol (1.000 mg oral) | 2,34 € |
| | | <i>Stationäre Krankenhausleistung</i> | |
| | | Epcoritamab erste Volldosisinfusion (DRG R61H) | 1.326,96 € |
| | | Gesamt | 1.359,85 € |
| | | Folgejahr(e) | |
| | | Keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen | |
| ZVT | | | |
| Nicht zutreffend | - | - | - |
| DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis Related Groups; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |

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. Patientengruppe | 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 |
|---|---|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Epcoritamab | Erwachsene Patienten mit einem r/r DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie | 1. Jahr | | | |
| | | 197.031,86 € | 1.359,85 € | - | 198.391,71 € |
| | | Folgejahr(e) | | | |
| | | 97.862,18 € | - | - | 97.862,18 € |
| ZVT | | | | | |
| Nicht zutreffend | - | - | - | - | - |
| DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidivierend oder refraktär; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, 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.

Versorgungsanteil

Für Patienten mit einem r/r DLBCL nach Versagen von mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie gibt es keine Standardtherapie und für die verfügbaren Therapieoptionen liegt größtenteils nur eingeschränkte Evidenz vor. Entsprechend erfolgt die Wahl der Therapie für diese Patienten unter Berücksichtigung von individuellen Faktoren [7, 8]. Gleichzeitig stehen vermehrt neue innovative Therapien wie etwa CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper und andere zielgerichtete Wirkstoffe zur Verfügung [7, 9]. Aufgrund des somit dynamischen Marktumfeldes kann der Versorgungsanteil von Epcoritamab im Anwendungsgebiet und dessen Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht abgeschätzt werden.

Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Epcoritamab innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Patienten mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels [1].

Therapieabbrüche

Daten der Phase-I/II-Zulassungsstudie GCT3013-01 ist zu entnehmen, dass sich Abbrüche einer Therapie mit Epcoritamab vorrangig in einer Progression der Erkrankung begründen. Etwa 16 % der Therapieabbrüche waren auf unerwünschte Ereignisse zurückzuführen (Modul 4 A).

Ambulante versus stationäre Behandlungsanteile

Es wird davon ausgegangen, dass Epcoritamab fast vollständig im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nicht zwischen einer ambulanten und stationären Versorgung unterschieden.

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

Es ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten der Zielpopulation eine Therapie mit Epcoritamab erhalten werden. Eine Berechnung der Jahrestherapiekosten unter Heranziehen aller Patienten in der Zielpopulation von Epcoritamab wäre entsprechend mit einer Überschätzung der Kosten verbunden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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.

Zur Berechnung der Kosten für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Epcoritamab wurde die Fachinformation herangezogen. Die Berechnung der Kosten erfolgte in Microsoft Excel [10].

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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: September 2023.
2. Bundesministerium der Justiz. Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. 2023. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>. [Zugriff am: 05.09.2023]
3. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Tavegil® Injektionslösung 2 mg/2 ml (Clemastinfumarat). Stand: Januar 2021.
4. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2023 zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Köln, – gemeinsam – und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V., Berlin. 2023. Verfügbar unter:

- https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2023.pdf. [Zugriff am: 01.10.2023]
5. Bundesministerium der Justiz. Krankenhausentgeltgesetz vom 23. April 2002 (BGBl. I S. 1412, 1422), das zuletzt durch Artikel 3a des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/khentgg/KHEntgG.pdf>. [Zugriff am: 01.10.2023]
 6. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-drg.de/content/download/12313/file/Fallpauschalenkatalog_2023_20221124.pdf. [Zugriff am: 01.10.2023]
 7. Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, et al. Onkopedia Leitlinie der DGHO, OeGHO, SGHSSH und SSMO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Stand Juli 2022.
 8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0 – Oktober 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL. 2022.
 9. Gonzalez Barca E. Role of Bispecific Antibodies in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the CART Era. *Front Immunol.* 2022;13:909008.
 10. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Preiskalkulation Dossier Epcoritamab DLBCL (Stand Lauer-Steuer: 01.10.2023). 2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Epcoritamab entnommen [1]:

Dosierung und Art der Anwendung

Tepkinly darf nur unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes angewendet werden.

Es sollte mindestens 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung bei Auftreten eines CRS verfügbar sein, bevor Epcoritamab in Zyklus 1 gegeben wird. Eine zusätzliche Dosis Tocilizumab sollte innerhalb von 8 Stunden nach Gabe der ersten Tocilizumab-Dosis verfügbar sein.

Dosierung

Empfohlene Prämedikation und Dosierungsschema

Tepkinly ist entsprechend folgendem Schema in 28-tägigen Zyklen, wie in Tabelle 3-18 beschrieben, zu verabreichen.

Tabelle 3-18: Dosierungsschema

| Dosierungsschema | Behandlungszyklus | Tage | Epcoritamab-Dosis (mg) ^a |
|------------------|------------------------|--------------|-------------------------------------|
| Wöchentlich | Zyklus 1 | 1 | 0,16 mg (Step-up-Dosis 1) |
| | | 8 | 0,8 mg (Step-up-Dosis 2) |
| | | 15 | 48 mg (erste volle Dosis) |
| | | 22 | 48 mg |
| Wöchentlich | Zyklus 2 – 3 | 1, 8, 15, 22 | 48 mg |
| Alle 2 Wochen | Zyklus 4 – 9 | 1, 15 | 48 mg |
| Alle 4 Wochen | Zyklus 10 und folgende | 1 | 48 mg |

a: 0,16 mg ist eine Initialdosis, 0,8 mg eine Zwischendosis und 48 mg eine volle Dosis.

Tepkinly sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet werden.

Einzelheiten zur empfohlenen Vormedikation bei CRS sind in Tabelle 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-19: Epcoritamab-Vormedikation

| Zyklus | Vormedikation erforderlich | Vormedikation | Verabreichung |
|--|--|--|---|
| Zyklus 1 | Alle Patienten | Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent | <ul style="list-style-type: none"> • 30 – 120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab • und an drei aufeinander folgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab in Zyklus 1 |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Diphenhydramin (50 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent • Paracetamol (650 bis 1.000 mg oral) | <ul style="list-style-type: none"> • 30 – 120 Minuten vor jeder wöchentlichen Anwendung von Epcoritamab |
| Zyklus 2 und danach | Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS des Grades 2 oder 3 ^a aufgetreten ist | Prednisolon (100 mg oral oder intravenös) oder Dexamethason (15 mg oral oder intravenös) oder Äquivalent | <ul style="list-style-type: none"> • 30 – 120 Minuten vor der nächsten Anwendung von Epcoritamab nach einem CRS-Ereignis des Grades 2 oder 3a • und an drei aufeinander folgenden Tagen nach der nächsten Anwendung von Epcoritamab, bis nach Anwendung von Epcoritamab kein CRS des Grades 2 oder höher auftritt |
| a: Die Behandlung mit Epcoritamab wird nach einem CRS-Ereignis des Grades 4 dauerhaft abgebrochen. CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom | | | |

Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PCP) und Herpes-Virus-Infektionen wird insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Steroiden dringend empfohlen.

Tepkinly sollte nur bei ausreichend hydrierten Patienten angewendet werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (Clinical Tumor Lysis Syndrome, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem harnsäuresenkenden Mittel empfohlen.

Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines ICANS zu überwachen. Die Patienten sollten nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder ICANS zu überwachen. Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS aufgeklärt und angewiesen werden, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS und ICANS auftreten.

Dosisanpassungen und Behandlung von Nebenwirkungen*Zytokin-Freisetzungssyndrom*

Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt werden, kann sich ein CRS entwickeln.

Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sind abzuklären und entsprechend zu behandeln. Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 3-20 einzuhalten. Patienten, bei denen ein CRS auftritt, sollten während der nächsten geplanten Epcoritamab-Verabreichung häufiger überwacht werden.

Tabelle 3-20: Leitlinie für die CRS-Einstufung und –Behandlung

| Grad ^a | Empfohlene Therapie | Dosisanpassung von Epcoritamab |
|---|--|---|
| Grad 1 <ul style="list-style-type: none"> • Fieber (Körpertemperatur $\geq 38\text{ °C}$) | Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason ^b kann angewendet werden. Bei fortgeschrittenem Alter, hoher Tumorlast, zirkulierenden Tumorzellen, Antipyretika-refraktärem Fieber: <ul style="list-style-type: none"> • eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d sollte erwogen werden. Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-21 | Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen |
| Grad 2 <ul style="list-style-type: none"> • Fieber (Körpertemperatur $\geq 38\text{ °C}$) und <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert und/oder <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate^e mittels Nasenkanüle oder Blow-by erfordert | Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason ^b sollte erwogen werden. Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab ^d wird empfohlen. Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist: <ul style="list-style-type: none"> • alternative Immunsuppressiva^g und Methylprednisolon 1.000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt. Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-21 | Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen |
| Grad 3 <ul style="list-style-type: none"> • Fieber (Körpertemperatur $\geq 38\text{ °C}$) und | Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr Dexamethason ^c sollte angewendet werden. | Epcoritamab bis zum Abklingen des CRS aussetzen |

| Grad ^a | Empfohlene Therapie | Dosisanpassung von Epcoritamab |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert und/oder <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate^f mittels Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erfordert | <p>Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d wird empfohlen.</p> <p>Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alternative Immunsuppressiva^g und Methylprednisolon 1.000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt. <p>Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-21</p> | <p>Falls ein CRS von Grad 3 länger als 72 Stunden andauert, sollte Epcoritamab abgesetzt werden.</p> <p>Bei mehr als 2 Einzelereignissen mit einem CRS von Grad 3, auch falls jedes Ereignis innerhalb von 72 Stunden auf Grad 2 zurückging, sollte Epcoritamab abgesetzt werden.</p> |
| Grad 4 <ul style="list-style-type: none"> • Fieber (Körpertemperatur ≥ 38 °C) und <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die ≥ 2 Vasopressoren erfordert (ausgenommen Vasopressin) und/oder <ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie, die eine Überdruckbeatmung erfordert (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) | <p>Unterstützende Behandlung, z. B. mit Antipyretika und intravenöser Flüssigkeitszufuhr</p> <p>Dexamethason^c sollte angewendet werden.</p> <p>Eine Antizytokintherapie mit Tocilizumab^d wird empfohlen.</p> <p>Wenn das CRS refraktär gegenüber Dexamethason und Tocilizumab ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alternative Immunsuppressiva^g und Methylprednisolon 1.000 mg/Tag intravenös sollten verabreicht werden, bis eine klinische Besserung eintritt. <p>Im Fall eines CRS mit gleichzeitigem ICANS siehe Tabelle 3-21</p> | <p>Epcoritamab dauerhaft absetzen</p> |
| <p>a: CRS-Einstufung gemäß ASTCT-Konsensuskriterien</p> <p>b: Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 – 20 mg pro Tag (oder Äquivalent) angewendet werden.</p> <p>c: Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 – 20 mg intravenös alle 6 Stunden verabreicht werden.</p> <p>d: Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (maximal 800 mg pro Dosis). Bei Bedarf erneute Gabe von Tocilizumab nach frühestens 8 Stunden. Maximal 2 Dosen in 24 Stunden</p> <p>e: Sauerstoffgabe mit geringer Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von < 6 l/Minute.</p> <p>f: Sauerstoffgabe mit hoher Durchflussrate ist definiert als Sauerstoffgabe mit einer Durchflussrate von ≥ 6 l/Minute.</p> <p>g: Riegler L et al. (2019)</p> <p>ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP: Biphasischer positiver Atemwegsdruck; CPAP: Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom</p> | | |

Immunzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom

Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein ICANS sind die Empfehlungen in Tabelle 3-21 einzuhalten.

Tabelle 3-21: Leitlinie für die ICANS-Einstufung und –Behandlung

| Grad ^a | Empfohlene Therapie | Dosisanpassung von Epcoritamab |
|---|--|---|
| Grad 1 ^b ICE-Score ^c 7 – 9 ^b oder eingetrübtes Bewusstsein ^b : spontan erweckbar | Behandlung mit Dexamethason ^d Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam). Kein gleichzeitiges CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Dexamethason^d • alternative immunsupprimierende Therapie^c anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich. | Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen |
| Grad 2 ^b ICE-Score ^c 3 – 6 oder eingetrübtes Bewusstsein ^b : durch Ansprache erweckbar | Behandlung mit Dexamethason ^f Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam). Kein gleichzeitiges CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Antizytokintherapie nicht empfohlen ICANS mit gleichzeitigem CRS: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Dexamethason^d • alternative immunsupprimierende Therapie^c anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich. | Epcoritamab bis zum Abklingen des Ereignisses aussetzen |
| Grad 3 ^b ICE-Score ^c 0 – 2 oder | Behandlung mit Dexamethason ^g <ul style="list-style-type: none"> • Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1.000 mg/Tag einleiten. | Epcoritamab dauerhaft absetzen |

| Grad ^a | Empfohlene Therapie | Dosisanpassung von Epcoritamab |
|---|--|---------------------------------------|
| <p>eingetrübtes Bewusstsein^b: nur durch taktile Reize erweckbar,</p> <p>oder</p> <p>Krampfanfälle^b, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fokale oder generalisierte klinische Krampfanfälle, die rasch abklingen, <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht konvulsive Krampfanfälle im Elektroenzephalogramm, die nach Intervention abklingen, <p>oder</p> <p>erhöhter intrakranieller Druck: fokales/lokales Ödem^b in der Neurobildgebung^c.</p> | <p>Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam).</p> <p>Kein gleichzeitiges CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antizytokintherapie nicht empfohlen <p>ICANS mit gleichzeitigem CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Dexamethason <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1.000 mg/Tag einleiten. • alternative immunsupprimierende Therapie^c anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich. | |
| <p>Grad 4^b</p> <p>ICE-Score^{c, b} 0</p> <p>oder</p> <p>eingetrübtes Bewusstsein^b, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient ist nicht oder nur durch kräftige oder repetitive taktile Reize erweckbar <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stupor oder Koma <p>oder</p> <p>Krampfanfälle^b, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohlicher längerer Krampfanfall (> 5 Minuten) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • repetitive klinische oder elektrische Krampfanfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zur Baseline <p>oder</p> <p>motorische Befunde^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiefe fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese | <p>Behandlung mit Dexamethason^g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1.000 mg/Tag einleiten. <p>Bis zum Abklingen des ICANS nicht sedierende Antikonvulsiva in Erwägung ziehen (z. B. Levetiracetam).</p> <p>Kein gleichzeitiges CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antizytokintherapie nicht empfohlen <p>ICANS mit gleichzeitigem CRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Dexamethason <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei fehlendem Ansprechen Methylprednisolon 1.000 mg/Tag einleiten. • alternative immunsupprimierende Therapie^c anstelle von Tocilizumab wählen, wenn möglich. | <p>Epcoritamab dauerhaft absetzen</p> |

| Grad ^a | Empfohlene Therapie | Dosisanpassung von Epcoritamab |
|--|---------------------|--------------------------------|
| <p>oder</p> <p>erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem^b, mit Anzeichen/Symptomen wie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuses zerebrales Ödem in der Neurobildgebung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dezerebrations- oder Dekortikationshaltung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lähmung des VI. Hirnnervs <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Papillenödem oder • Cushing-Triade | | |
| <p>a: ICANS-Einstufung gemäß konsentiertem ICANS-Grading-System der ASTCT</p> <p>b: Der ICANS-Grad wird durch das schwerste Ereignis bestimmt (ICE-Score, Bewusstseinslage, Krampfanfälle, motorische Befunde, erhöhter intrakranieller Druck/zerebrales Ödem), das nicht auf andere Ursachen zurückzuführen ist.</p> <p>c: Wenn der Patient erweckbar und in der Lage ist, die Beurteilung hinsichtlich einer ICE zu absolvieren, Folgendes beurteilen: Orientierung (bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte); Benennen (3 Gegenstände benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte); Befolgen von Anweisungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“ = 1 Punkt); Schreiben (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt); Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht erweckbar und nicht fähig ist, die ICE-Beurteilung zu absolvieren (ICANS-Grad 4): 0 Punkte.</p> <p>d: Dexamethason sollte in einer Dosis von 10 mg intravenös alle 12 Stunden verabreicht werden.</p> <p>e: Riegler L et al. (2019)</p> <p>f: Dexamethason 10 – 20 mg intravenös alle 12 Stunden</p> <p>g: Dexamethason 10 – 20 mg intravenös alle 6 Stunden</p> <p>ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; ICE: Immunzellassozierte Enzephalopathie</p> | | |

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen bei anderen Nebenwirkungen

| Nebenwirkung ^a | Schweregrad ^a | Vorgehen |
|--------------------------------------|---|---|
| Infektionen | Grad 1 – 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Epcoritamab bei Patienten mit aktiver Infektion aussetzen, bis die Infektion abgeklungen ist. • Bei Grad 4 ist ein dauerhaftes Absetzen von Tepkinly in Betracht zu ziehen. |
| Neutropenie oder febrile Neutropenie | ANC von $< 0,5 \times 10^9/l$ | Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ beträgt. |
| Thrombozytopenie | Thrombozytenzahl von $< 50 \times 10^9/l$ | Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ beträgt. |

| Nebenwirkung ^a | Schweregrad ^a | Vorgehen |
|--|--------------------------|--|
| Andere Nebenwirkungen | Grad 3 oder höher | Behandlung mit Epcoritamab aussetzen, bis die Toxizität auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist. |
| a: Gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 5.0 ANC: Absolute Neutrophilenzahl | | |

Versäumte oder verzögerte Anwendung

Ein erneuter Initialzyklus (identisch mit Zyklus 1 mit Standard-CRS-Prophylaxe) ist erforderlich:

- wenn zwischen der Initialdosis (0,16 mg) und der Zwischendosis (0,8 mg) mehr als 8 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen der Zwischendosis (0,8 mg) und der ersten vollen Dosis (48 mg) mehr als 14 Tage vergangen sind oder
- wenn zwischen den vollen Dosen (48 mg) mehr als 6 Wochen vergangen sind.

Nach dem erneuten Initialzyklus sollte der Patient die Behandlung an Tag 1 des nächsten geplanten Behandlungszyklus fortsetzen (nach dem Zyklus, in dem die verzögerte Anwendung stattfand).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz nicht untersucht.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz nicht für erforderlich gehalten. Epcoritamab wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 3-Faches der oberen Normgrenze [Upper Limit of Normal, ULN] und jeglicher Aspartat-Aminotransferase [AST]-Wert) nicht untersucht, und es liegen nur begrenzte Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (definiert als Gesamtbilirubin > 1,5- bis 3-Faches der ULN und jeglicher AST-Wert) vor. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tepkinly bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tepkinly wird subkutan angewendet. Es wird ausschließlich als subkutane Injektion verabreicht, vorzugsweise in den unteren Bauchbereich oder in den Oberschenkel. Ein Wechsel der Injektionsstelle von links nach rechts oder umgekehrt wird empfohlen, insbesondere während des wöchentlichen Anwendungsschemas (d. h. Zyklus 1 – 3).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines CRS auf, das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den häufigsten Anzeichen und Symptomen eines CRS zählen Pyrexie, Hypotonie und Hypoxie. Weitere Anzeichen und Symptome eines CRS, die bei mehr als 2 Patienten beobachtet wurden, bestanden in Schüttelfrost, Tachykardie, Kopfschmerzen und Dyspnoe.

Die meisten CRS-Ereignisse traten in Zyklus 1 auf und standen mit der ersten vollen Dosis von Epcoritamab in Zusammenhang. Zur Minderung des CRS-Risikos sind prophylaktisch Corticosteroide zu verabreichen.

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Die Patienten sollten nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS zu überwachen. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS ist eine unterstützende Behandlung mit Tocilizumab und/oder Corticosteroiden wie erforderlich einzuleiten (siehe Tabelle 3-20). Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten. Die Behandlung des CRS kann je nach Schwere des CRS entweder eine vorübergehende Verzögerung oder ein Absetzen von Epcoritamab erforderlich machen.

Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom

Bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, traten Fälle eines ICANS auf, darunter ein tödliches Ereignis. Ein ICANS kann sich in Form von Aphasie, Bewusstseinsstörungen, kognitiven Beeinträchtigungen, motorischer Schwäche, Krampfanfällen und zerebralen Ödemen äußern.

Die meisten ICANS-Fälle traten innerhalb von Zyklus 1 der Behandlung mit Epcoritamab auf, einige jedoch mit verzögertem Beginn.

Die Patienten müssen nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines ICANS überwacht werden. Die Patienten sollten nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden, um sie auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer ICANS ist eine Behandlung mit Corticosteroiden und nicht sedierenden Antikonvulsiva wie erforderlich einzuleiten. Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome eines ICANS sowie über das möglicherweise verzögerte Einsetzen der Ereignisse informiert werden. Die Patienten sind anzuweisen, sich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen und unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines ICANS auftreten. Die Behandlung mit Epcoritamab ist wie empfohlen entweder aufzuschieben oder abzusetzen.

Schwerwiegende Infektionen

Die Behandlung mit Epcoritamab kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei mit Epcoritamab behandelten Patienten schwere oder tödliche Infektionen beobachtet.

Die Anwendung von Epcoritamab bei Patienten mit klinisch bedeutsamen aktiven systemischen Infektionen ist zu vermeiden.

Gegebenenfalls sind vor und während der Behandlung mit Epcoritamab prophylaktische Antimikrobiotika zu verabreichen. Die Patienten sind vor und nach der Anwendung von Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Im Fall einer febrilen Neutropenie sollten die Patienten auf eine Infektion untersucht und entsprechend den lokalen Leitlinien mit Antibiotika, Flüssigkeitszufuhr und sonstigen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS wurde bei Patienten, die Epcoritamab erhielten, beobachtet.

Es wird empfohlen, dass Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein TLS Flüssigkeit und eine prophylaktische Behandlung mit harnsäuresenkenden Arzneimitteln erhalten. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines TLS hin überwacht werden, insbesondere Patienten mit hoher Tumorlast oder schnell proliferierenden Tumoren und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die laborchemischen Blutwerte sollten überwacht und Auffälligkeiten umgehend behandelt werden.

Tumor-Flare-Reaktion

Bei Patienten, die mit Epcoritamab behandelt wurden, wurde über eine Tumor-Flare-Reaktion berichtet. Zu den Symptomen können lokale Schmerzen und Schwellungen gehören. In Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus von Epcoritamab ist eine Tumor-Flare-Reaktion wahrscheinlich auf den Einstrom von T-Zellen in die Tumorgebiete nach der Verabreichung von Epcoritamab zurückzuführen.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für eine Tumor-Flare-Reaktion identifiziert. Bei Patienten mit voluminösen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko einer Beeinträchtigung und Morbidität aufgrund eines Masseneffekts als Folge eines Tumor Flare. Mit Epcoritamab behandelte Patienten sollten überwacht und auf Tumor-Flare-Reaktionen an kritischen Körperstellen untersucht werden.

Cluster of Differentiation (CD)20-negative Erkrankung

Zu Patienten mit CD20-negativem DLBCL, die mit Tepkinly behandelt wurden, liegen nur begrenzte Daten vor, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativer DLBCL im Vergleich zu Patienten mit CD20-positivem DLBCL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile einer Behandlung von Patienten mit CD20-negativem DLBCL mit Tepkinly sollten abgewogen werden.

Patientenkarte

Der Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und ICANS sowie über alle Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS und/oder ICANS auftreten. Den Patienten ist eine Patientenkarte auszuhändigen und sie sollten angewiesen werden, die Karte jederzeit bei sich zu haben. Diese Karte beschreibt die Symptome von CRS und ICANS, die, falls sie auftreten, den Patienten veranlassen sollten, sofort einen Arzt aufzusuchen.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen während der Behandlung mit Epcoritamab nicht verabreicht werden. Es wurden keine Studien bei Patienten durchgeführt, die Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 21,9 mg Sorbitol pro Durchstechflasche entsprechend 27,33 mg/ml.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die vorübergehende Erhöhung bestimmter proinflammatorischer Zytokine durch Epcoritamab kann die Aktivitäten der Cytochrom P450-Enzyme unterdrücken. Wenn bei Patienten, die mit Cytochrom P450-Substraten mit enger therapeutischer Breite behandelt werden, eine Therapie mit Epcoritamab eingeleitet wird, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Epcoritamab ist der Schwangerschaftsstatus bei Frauen im gebärfähigen Alter zu überprüfen.

Schwangerschaft

Aufgrund seines Wirkmechanismus könnte Epcoritamab bei Anwendung in der Schwangerschaft eine Schädigung des Fötus hervorrufen, darunter B-Zell-Lymphozytopenie und Veränderungen der normalen Immunantwort. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Epcoritamab bei Schwangeren vor. Mit Epcoritamab wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. Immunglobulin (Ig)G1-Antikörper wie Epcoritamab können die Plazenta passieren und so zu einer Exposition des Fötus führen. Schwangere sind über das potenzielle Risiko für den Fötus zu informieren.

Epcoritamab wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung praktizieren, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Epcoritamab in die Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf die Milchbildung hat. Da IgG bekanntermaßen in der Muttermilch vorhanden sind, kann das Neugeborene über die Muttermilch mit Epcoritamab in Berührung kommen. Während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Anwendung von Epcoritamab sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Mit Epcoritamab wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt. Die Auswirkungen von Epcoritamab auf die Fertilität von Männern und Frauen sind nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Epcoritamab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit eines ICANS sind die Patienten darauf hinzuweisen, beim Autofahren, Radfahren oder Bedienen von schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen Vorsicht walten zu lassen (bzw. im Fall von Symptomen auf diese Tätigkeiten zu verzichten).

Überdosierung

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

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Verdünntes Epcoritamab

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (20 – 25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Geschieht dies nicht, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Die Exposition gegenüber Tageslicht ist zu minimieren. Vor der Anwendung soll die Epcoritamab-Lösung Raumtemperatur annehmen. Nach Ablauf des zulässigen Aufbewahrungszeitraums ist nicht verwendete Epcoritamab-Lösung zu verwerfen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Epcoritamab muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet und als subkutane Injektion verabreicht werden.

Jede Durchstechflasche Epcoritamab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Jede Durchstechflasche enthält ein Überfüllungsvolumen, um die Entnahme der angegebenen Menge zu ermöglichen.

Epcoritamab wird in Form von 28-tägigen Zyklen und gemäß dem Dosierungsschema in Tabelle 3-18 angewendet.

Epcoritamab sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Das Konzentrat sollte eine farblose bis leicht gelbe Lösung sein. Nicht verwenden, wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder wenn Fremdpartikel vorhanden sind.

Zubereitung von Epcoritamab

Die Zubereitung von Epcoritamab muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die verdünnte Lösung muss nicht filtriert werden.

Anweisungen zur Zubereitung der 0,16 mg- und 0,8 mg-Dosen von Epcoritamab

Anweisungen zur Zubereitung der Initialdosis (0,16 mg) – 2 Verdünnungsschritte erforderlich
Für jeden Transferschritt eine Spritze, Durchstechflasche und Nadel geeigneter Größe verwenden.

| |
|---|
| <p>1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten</p> <ol style="list-style-type: none"> Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 4 mg/0,8 ml mit der hellblauen Kappe aus dem Kühlschrank. Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen. Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken. <p>Die Durchstechflasche NICHT verwirbeln oder kräftig schütteln.</p> |
| <p>2) Durchführung der ersten Verdünnung</p> <ol style="list-style-type: none"> Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als „Verdünnung A“. Überführen Sie 0,8 ml Epcoritamab in die Durchstechflasche mit Verdünnung A. Überführen Sie 4,2 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) -Natriumchlorid-Lösung in die Durchstechflasche mit Verdünnung A. Die initial verdünnte Lösung enthält 0,8 mg/ml Epcoritamab. Die Durchstechflasche mit Verdünnung A 30 – 45 Sekunden lang sanft schwenken. |
| <p>3) Durchführung der zweiten Verdünnung</p> <ol style="list-style-type: none"> Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als „Verdünnung B“. Überführen Sie 2 ml Lösung aus der als Verdünnung A gekennzeichneten Durchstechflasche in die Durchstechflasche mit Verdünnung B. Die Durchstechflasche mit Verdünnung A wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden. Überführen Sie 8 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) Natriumchloridlösung in die Durchstechflasche mit Verdünnung B, um eine endgültige Konzentration von 0,16 mg/ml zu erreichen. Die Durchstechflasche mit Verdünnung B 30 – 45 Sekunden lang sanft schwenken. |
| <p>4) Entnahme der Dosis</p> <p>Ziehen Sie 1 ml der verdünnten Epcoritamab-Lösung aus der Durchstechflasche mit Verdünnung B in eine Spritze auf. Die Durchstechflasche mit Verdünnung B wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden.</p> |
| <p>5) Spritze kennzeichnen</p> <p>Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (0,16 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze.</p> |
| <p>6) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.</p> |

Anweisungen zur Zubereitung der Zwischendosis (0,8 mg) – 1 Verdünnungsschritt erforderlich

Für jeden Transferschritt eine Spritze, Durchstechflasche und Nadel geeigneter Größe verwenden.

| |
|--|
| <p>1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten</p> <ol style="list-style-type: none"> Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 4 mg/0,8 ml mit der hellblauen Kappe aus dem Kühlschrank. Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen. |
|--|

| |
|--|
| c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken. Die Durchstechflasche NICHT verwirbeln oder kräftig schütteln. |
| 2) Durchführung der Verdünnung <ul style="list-style-type: none"> a) Kennzeichnen Sie eine leere Durchstechflasche von geeigneter Größe als „Verdünnung A“. b) Überführen Sie 0,8 ml Epcoritamab in die Durchstechflasche mit Verdünnung A. c) Überführen Sie 4,2 ml sterile 9 mg/ml- (0,9 %) Natriumchloridlösung in die Durchstechflasche mit Verdünnung A, um eine endgültige Konzentration von 0,8 mg/ml zu erreichen. d) Die Durchstechflasche mit Verdünnung A 30 – 45 Sekunden lang sanft schwenken. |
| 3) Entnahme der Dosis Ziehen Sie 1 ml der verdünnten Epcoritamab-Lösung aus der Durchstechflasche mit Verdünnung A in eine Spritze auf. Die Durchstechflasche mit Verdünnung A wird nicht mehr benötigt und sollte entsorgt werden. |
| 4) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (0,8 mg), das Datum und die Tageszeit auf der Spritze. |
| 5) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. |

Anweisungen zur Zubereitung der vollen Dosis (48 mg) – Keine Verdünnung erforderlich

Die Tepkinly-Durchstechflasche mit 48 mg enthält eine gebrauchsfertige Lösung, die vor der Anwendung nicht mehr verdünnt werden muss.

| |
|--|
| 1) Durchstechflasche mit Epcoritamab vorbereiten <ul style="list-style-type: none"> a) Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Epcoritamab 48 mg mit der orangenen Kappe aus dem Kühlschrank. b) Lassen Sie die Durchstechflasche über höchstens 1 Stunde hinweg Raumtemperatur annehmen. c) Die Durchstechflasche mit Epcoritamab vorsichtig schwenken. Die Durchstechflasche NICHT verwirbeln oder kräftig schütteln. |
| 2) Entnahme der Dosis Ziehen Sie 0,8 ml Epcoritamab in eine Spritze auf. |
| 3) Spritze kennzeichnen Vermerken Sie die Produktbezeichnung, die Wirkstärke (48 mg) das Datum und die Tageszeit auf der Spritze. |
| 4) Die Durchstechflasche und jegliche Restmengen Epcoritamab sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. |

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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) von Epcoritamab entnommen [2]:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben wurden dem Risk Management Plan (RMP) entnommen [3]:

Tabelle 3-23: Risk Management Plan

| Sicherheitsbedenken | Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--------------------------|--|
| CRS | <p><u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung beinhaltet Empfehlungen zur Dosismodifikation bei CRS • Abschnitt 4.4 der SmPC – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8 der SmPC – Nebenwirkungen <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung beinhalten Leitlinie zur CRS-Einstufung und –Behandlung <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament |
| ICANS | <p><u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung beinhaltet Empfehlungen zur Dosismodifikation bei ICANS • Abschnitt 4.4 der SmPC – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8 der SmPC – Nebenwirkungen <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung beinhalten Leitlinie zur ICANS-Einstufung und –Behandlung <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament |
| Schwerwiegende Infektion | <p><u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der SmPC – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8 der SmPC – Nebenwirkungen <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament |

| Sicherheitsbedenken | Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|---|
| Risiko einer Überdosierung durch Medikationsfehler | <u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 der SmPC – Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.9 der SmPC – Überdosierung • Abschnitt 6.6 der SmPC – Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament |
| Langzeitsicherheit | <u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung neben der Produktinformation:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Verschreibungspflichtiges Medikament |
| CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; ICANS: Immunezellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels | |

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP zu Epcoritamab entnommen [1-3].

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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: September 2023.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tepkinly® (Epcoritamab). Stand: September 2023.
3. AbbVie Inc. (AbbVie), Genmab. Core Risk Management Plan for Epcoritamab. 2023.

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 | Einzelheiten zur empfohlenen Vormedikation bei Zytokin-freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) sind in Tabelle 2 dargestellt. (Seite 1, Abschnitt 4.2) | Ja |
| 2. | Subkutane Infusion | Tepkinly wird subkutan angewendet. Es wird ausschließlich als subkutane Injektion verabreicht, vorzugsweise in den unteren Bauchbereich oder in den Oberschenkel. (Seite 4, Abschnitt 4.2) | Ja |
| 3. | Prophylaxe | Eine Prophylaxe gegen Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PCP) und Herpes-Virus-Infektionen wird insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Steroiden dringend empfohlen. Tepkinly sollte nur bei ausreichend hydrierten Patienten angewendet werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko eines klinischen Tumorlysesyndroms (clinical tumor | Nein |

| 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) |
|--|---|---|--|
| | | lysis syndrome, CTLS) wird eine Flüssigkeitszufuhr sowie eine vorbeugende Behandlung mit einem Harnsäure senkenden Mittel empfohlen. (Seite 1, Abschnitt 4.2) | |
| 4. | Überwachung auf infusionsbedingte Reaktionen (CRS, ICANS) | Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines immunzellassozierten Neurotoxizitätssyndroms (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) zu überwachen. Die Patienten sollten nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder ICANS zu überwachen. (Seite 1, Abschnitt 4.2) | Ja |
| 5. | Management Nebenwirkungen | Bei Verdacht auf ein CRS sind die Empfehlungen in Tabelle 3 einzuhalten. (Seite 1, Abschnitt 4.2) [...] Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome eines ICANS zu überwachen. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf ein ICANS sind die Empfehlungen in Tabelle 4 einzuhalten. (Seite 2, Abschnitt 4.2) | Ja |
| CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTLS: Klinisches Tumolyse-syndrom; ICANS: Immunzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom; PCP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist September 2023 [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.

Die erforderliche ärztliche Leistung für die Beobachtung und Betreuung nach subkutaner Injektion (siehe oben: Überwachung auf infusionsbedingte Reaktionen nach einer subkutanen Injektion) wird, anders als bei parenteraler intravasaler Behandlung, nicht generell für jegliche subkutan verabreichte Therapie, sondern nur speziell für den Wirkstoff Trastuzumab im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet (EBM-Nummern 01510-01512) (<https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>).

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

2023/Q3.

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.

Gemäß Fachinformation von Epcoritamab ist nach der subkutanen Injektion die Beobachtung und Betreuung eines Patienten in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung vorgesehen: „Die Patienten sind nach der Behandlung mit Epcoritamab auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder eines immunzellassozierten Neurotoxizitätssyndroms (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) zu überwachen. Die Patienten sollten nach Verabreichung der Dosis von 48 mg in Zyklus 1 an Tag 15 für 24 Stunden stationär aufgenommen werden, um sie auf Anzeichen und Symptome eines CRS und/oder ICANS zu überwachen.“ [1].

Anders als bei parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern sieht der EBM-Katalog für subkutan verabreichte Wirkstoffe generell keine Berechnungsfähigkeit für die ambulante Beobachtung und Betreuung vor (<https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>). Eine Ausnahme bildet dabei die Einzelfalllösung zum Wirkstoff Trastuzumab, bei dem nach subkutaner Injektion die Beobachtung und Betreuung eines Patienten in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung berechnungsfähig ist. AbbVie würde es begrüßen, wenn analog zu intravenös verabreichten Wirkstoffen auch eine umfängliche Lösung für die Berechnungsfähigkeit der ambulanten Betreuung und Nachsorge für subkutan verabreichte Therapien geschaffen würde.

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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Tepkinly® 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: September 2023.