

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Odronextamab (Ordspono[®])

Regeneron GmbH

Modul 3 B

*Rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom
(r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen
Therapielinien*

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

Stand: 30.07.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	100
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	100
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	101
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	106
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	107

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	108
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Ann-Arbor-Klassifikation zur Stadieneinteilung.....	20
Tabelle 3-2: Inzidenz und Prävalenz des FL in Deutschland nach Altersgruppe und Geschlecht für das Jahr 2021	28
Tabelle 3-3: Hochrechnung der Inzidenz und Prävalenz des FL auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung für das Jahr 2021.....	29
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-5: Hochrechnung der Inzidenz und Prävalenz des FL auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung für das Jahr 2021.....	32
Tabelle 3-6: Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bis 2030	33
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	76
Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung.....	79
Tabelle 3-16: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr.....	79
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	80
Tabelle 3-18: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EU-Risk-Management-Plan (RMP)	102
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	106
Tabelle 3-20: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	109

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAR	<i>Chimeric antigen receptor</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CMV	Zytomegalievirus
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>cytokine release syndrome</i>)
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTD	<i>Common Technical Document</i>
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
FI	Fachinformation
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	<i>Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i>
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HKP	Hartkapsel
ICANS	Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision</i>)
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IRR	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (<i>infusion related reactions</i>)
IU	<i>International Unit</i>
i. v.	Intravenös
IVIG	Intravenöses Immunglobulin
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LDC	Lymphozytendepletionschemotherapie
LDH	Laktatdehydrogenase
LPFV	<i>Last patient first visit</i>
LPI	<i>Last patient in</i>
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>marketing authorisation holder</i>)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MZL	Marginalzonenlymphom
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>

Abkürzung	Bedeutung
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ONG	Obere Normgrenze
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PES	Polyethersulfon
PI3K	Phosphoinositid-3-kinase
PJP	<i>Pneumocystis jirovecii</i> -Pneumonie
POD24	Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten (<i>progress of disease within 24 months</i>)
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (<i>periodic safety update reports</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risiko-Managementplan / EU-Risk-Management-Plan
r/r	Rezidiert oder refraktär (<i>relapsed or refractory</i>)
SAS	Statistische Analysesoftware
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)
St	Stück
SZT	Stammzelltransplantation
TAB	Tablette
TLS	Tumorlysesyndrom
WHO	<i>World Health Organization</i>
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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

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

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

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Laut Fachinformation von Ordspono® ist Odronextamab zugelassen

„als Monotherapie [...] zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien“ [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Odronextamab in diesem Anwendungsgebiet des r/r FL ist gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse aus Sicht von Regeneron:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Axicabtagen ciloleucel (gemäß Zulassung ab der 4. Therapielinie),
- Epcoritamab,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel,
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab,

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands.

Der G-BA hat in kürzlichen Nutzenbewertungsverfahren (indikationsübergreifend) den Begriff „patientenindividuelle Therapie“ durch „individualisierte Therapie“ ersetzt, um eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten

Begriffe zu erreichen (z. B. [2, 3]). Aus Sicht von Regeneron handelt es sich hierbei um redaktionelle Anpassungen, die den inhaltlichen Charakter der jeweiligen zVT-Bestimmung unberührt lassen, sodass auch im vorliegenden Dossier der Begriff „individualisierte Therapie“ verwendet werden könnte.

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).

Regeneron hatte am 19. Januar 2024 eine Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV beim G-BA beantragt. Das Beratungsgespräch, das unter der Vorgangsnummer 2024-B-018 geführt wird, fand am 10. April 2024 als Videokonferenz statt [4]. Im Rahmen der Beratung hat der G-BA die folgende zVT bestimmt [4]:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel,

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands.

Wie nachfolgend ausführlich erläutert, folgt Regeneron der Bestimmung einer patientenindividuellen Therapie als zVT; jedoch ist aus Sicht von Regeneron vor dem Hintergrund der sich dynamisch wandelnden Therapielandschaft eine Aktualisierung der von der zVT umfassten Therapieoptionen notwendig, um die patientenindividuell bestmögliche (Vergleichs-)Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse umfassend abzubilden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Grundsätzlich folgt Regeneron der im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA bestimmten patientenindividuellen Therapie als zVT. Jedoch ist vor dem Hintergrund der sich rapide wandelnden Therapielandschaft aus Sicht von Regeneron eine Aktualisierung der zVT erforderlich, um den aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse und derzeitigen Therapiestandard angemessen abzubilden. Insbesondere sind als hochwirksame und spezifisch für mehrfach vorbehandelte Patienten zugelassene Wirkstoffe die weitere CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen ciloleucel, der bispezifische Antikörper Epcoritamab und die Kombination des Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitors Zanubrutinib mit Obinutuzumab als Bestandteil der zVT zu berücksichtigen. Hingegen können sonstige Rituximab- und Obinutuzumab-basierte Therapieoptionen aufgrund ihrer begrenzten therapeutischen Relevanz in späten Therapielinien nicht regelhaft als zweckmäßig angesehen werden. Im Folgenden wird diese Aktualisierung der zVT aus Sicht von Regeneron im Detail hergeleitet.

Begründung der Unterschiede zwischen der ursprünglich vom G-BA bestimmten zVT und der aktualisierten zVT-Bestimmung durch Regeneron

Aufgrund des rapiden Wandels der Therapielandschaft – mit mehreren innerhalb weniger Jahre neu zugelassenen Therapieoptionen spezifisch im vorliegenden Anwendungsgebiet des r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien – ist aus Sicht von Regeneron die Aktualität der zur Bestimmung der zVT herangezogenen Evidenz und Therapieempfehlungen von besonderer Bedeutung. Da die der zVT-Bestimmung des G-BA im Beratungsgespräch zugrundeliegende Evidenzrecherche bereits im September 2023 durchgeführt worden war und beispielsweise die aktuellste Version der deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2020 (formal gültig bis 21.06.2025) gar auf einer systematischen Literaturrecherche mit einem Suchzeitraum nur bis zum Jahr 2017 beruht [5], führte Regeneron für das vorliegende Nutzendossier zusätzliche Recherchen zum aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf den derzeitigen Therapiestandard durch. Hieraus ergab sich der im Folgenden dargestellte Aktualisierungsbedarf der von der zVT umfassten Therapieoptionen, um eine patientenindividuell bestmögliche und zweckmäßige (Vergleichs-)Behandlung abzubilden.

Neben der vom G-BA bereits benannten CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel und dem bereits benannten bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab sind aus Sicht von Regeneron auch die zweite zur Behandlung des r/r FL zugelassene CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen ciloleucel – entsprechend der Zulassung nach drei oder mehr systemischen Therapien [6] – und der zweite zugelassene bispezifische Antikörper Epcoritamab in die zVT aufzunehmen, da beide Wirkstoffe gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen und Ausführungen medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften ebenfalls Bestandteil des Therapiestandards beim r/r FL sind. So empfiehlt die US-amerikanische Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), zu der eine Vorgängerversion auch in der Evidenzrecherche des G-BA für das Beratungsgespräch zu Odronextamab identifiziert worden war [7], Axicabtagen ciloleucel, Tisagenlecleucel, Epcoritamab und Mosunetuzumab als „*preferred regimens*“ ab der dritten Behandlungslinie [8]. In der deutschen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie

und Medizinische Onkologie (DGHO) werden analog alle zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung (Stand April 2023) zugelassenen CAR-T-Zelltherapien und bispezifischen Antikörper – Axicabtagen ciloleucel, Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab – als Therapieoptionen mit hoher Wirksamkeit im hier relevanten stark vorbehandelten Patientenkollektiv empfohlen [9]. Auch die zum Beratungsgespräch zu Odronextamab im Rahmen der Beteiligung von Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB V i. V. m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6. eingegangenen Stellungnahmen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der DGHO benennen Axicabtagen ciloleucel neben Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als wichtige neue Therapieoption, die bei günstigem Toxizitätsprofil hohe Remissionsraten auch bei Patienten ermöglicht, die bereits Chemoimmuntherapien erhalten haben und mit konventionellen Therapeutika häufig nicht mehr in Remission zu bringen sind [4]. Im Einklang hiermit wurde Axicabtagen ciloleucel in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von den klinischen Sachverständigen gemeinsam mit Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als Therapieansatz der Wahl angesehen [10]. Eine explizite Berücksichtigung der 2024 erfolgten Indikationserweiterung von Epcoritamab für das vorliegende Anwendungsgebiet war in der deutschen Leitlinie und den oben genannten Stellungnahmen aufgrund des Zulassungsdatums noch nicht möglich. Klinische Experten bestätigten allerdings in der mündlichen Anhörung zur kürzlichen Nutzenbewertung zum Wirkstoff Epcoritamab bereits dessen hohe praktische Relevanz im deutschen Versorgungskontext, insbesondere auch zur Behandlung von Patienten mit möglicherweise aggressivem Krankheitsverlauf [11].

Hingegen sind aus Sicht von Regeneron die vom G-BA als Bestandteil der zVT benannten Rituximab- oder Obinutuzumab-basierten Therapieregime nicht mehr regelhaft als bestmögliche, zweckmäßige Behandlung für das hier relevante stark vorbehandelte Patientenkollektiv in der dritten oder einer späteren Therapielinie anzusehen. Rituximab, v. a. als Teil verschiedener Immunchemotherapieregime, ist fester Bestandteil des Therapiestandards in der Erst- und Zweitlinienbehandlung [8, 9, 12]. Somit haben nahezu alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet schon mindestens eine Rituximab-basierte Therapie erhalten und darauf nicht angesprochen oder ein Rezidiv nach dieser Therapie erlitten. Von einem klinischen Nutzen einer erneuten Rituximab-basierten (Chemo-)Immuntherapie in der dritten oder einer späteren Therapielinie ist daher regelhaft nicht auszugehen. Dementsprechend wurden vom G-BA Rituximab-basierte Chemoimmuntherapien nicht in die zVT aufgenommen, da diese auch gemäß Aussagen klinischer Sachverständiger eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet spielen [4, 10]. Eine Monotherapie mit Rituximab hingegen wurde vom G-BA noch als Option insbesondere für ältere und komorbide Patienten berücksichtigt [4], kommt aber gemäß Aussagen klinischer Sachverständiger hauptsächlich zum Einsatz, wenn ein palliativer Ansatz im Vordergrund steht [10]. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst jedoch ausschließlich Patienten, die nicht mit palliativer Intention behandelt werden sollen, sondern für eine gezielte Therapie mit dem Ziel einer langfristigen Remissionsinduktion wie Odronextamab infrage kommen. Daher ist eine Rituximab-Monotherapie, die nur ein deutlich kürzeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu beispielsweise Chemoimmuntherapien erlaubt [12], aus Sicht von Regeneron nicht als zweckmäßig anzusehen. Im Einklang hiermit führt die DGHO weder in ihrer Leitlinie noch in ihrer Stellungnahme im Rahmen des

Beratungsgesprächs zu Odronextamab eine Rituximab-Monotherapie als Option beim behandlungspflichtigen FL nach mindestens zwei Vorthapien auf und sprach sich im Rahmen der mündlichen Anhörung eines kürzlichen Nutzenbewertungsverfahrens explizit gegen die Eignung der Rituximab-Monotherapie als zVT aus [4, 9, 11]. Auch Obinutuzumab-basierte Chemoimmuntherapien kommen regelhaft in der Erst- und/oder Zweitlinie zum Einsatz [8, 9, 12], sodass nicht regelhaft von einem klinischen Nutzen in der dritten oder einer späteren Therapielinie ausgegangen werden kann. Für die im Rezidiv zugelassene Kombination Obinutuzumab + Bendamustin kommt hinzu, dass Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion induziert, die die Durchführbarkeit oder Wirkung nachfolgender T-Zell-adressierender Therapien – insbesondere bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien – beeinträchtigen kann [8, 9], wie auch durch klinische Expertenaussagen im Rahmen eines kürzlichen Nutzenbewertungsverfahrens betont [11]. In aktuellen Leitlinien und der zum Beratungsgespräch zu Odronextamab eingegangenen Stellungnahme der DGHO wird die Kombination Obinutuzumab + Bendamustin nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet der Drittlinien- oder späteren Behandlung empfohlen [4, 8, 9].

Gesondert zu betrachten ist die Kombination von Rituximab mit dem Immunmodulator Lenalidomid, die keine Chemoimmuntherapie im engeren Sinne darstellt. Jedoch wird auch für diese – bereits ab dem ersten Rezidiv zugelassene – Kombination gemäß den Ausführungen klinischer Sachverständiger, ähnlich wie für Chemoimmuntherapien oder eine Stammzelltransplantation (SZT), eine untergeordnete Rolle in den hier relevanten späten Therapielinien gesehen. Vielmehr werden bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien als „Therapieansätze der Wahl“ angesehen [10]. Auf einen Wandel des Therapiealgorithmus seit Zulassung dieser neuen immuntherapeutischen Optionen weist auch die AkdÄ in ihrer Stellungnahme im Rahmen der Beteiligung von Fachgesellschaften hin [4]. Dementsprechend ist Rituximab + Lenalidomid aus Sicht von Regeneron nicht mehr als regelhafter Bestandteil der zVT zu berücksichtigen.

Ebenfalls gesondert zu betrachten ist die Kombination des Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitors Zanubrutinib mit Obinutuzumab. Diese Kombination ist seit November 2023 explizit im vorliegenden Anwendungsgebiet des r/r FL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien zugelassen, basierend auf dem Nachweis der Wirksamkeit spezifisch in einem stark vorbehandelten Patientenkollektiv [13]. Die Kombination wurde bereits vom G-BA im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet und hierbei im Rahmen der mündlichen Anhörung von klinischen Sachverständigen als gut verträgliche, breit einsetzbare Therapieoption angesehen [14, 15]. Aktuelle Aussagen klinischer Experten bestätigen, dass die Kombination in Deutschland in der Versorgung und als Vergleichstherapie relevant ist [11]. Übereinstimmend wird Zanubrutinib + Obinutuzumab in der US-amerikanischen Leitlinie des NCCN als „*other preferred regimen*“ empfohlen [8]. Auch in der Stellungnahme der DGHO zum Beratungsgespräch von Odronextamab wird Zanubrutinib + Obinutuzumab als Therapieoption beim behandlungspflichtigen FL nach mindestens zwei Vorthapien aufgeführt [4]. Insbesondere vor dem Hintergrund der immer noch sehr begrenzten Verfügbarkeit wirksamer Therapieoptionen für stark vorbehandelte Patienten mit mehrfach refraktärer oder rezidivierter Erkrankung ist daher Zanubrutinib + Obinutuzumab als

Therapieoption mit neuartigem Wirkmechanismus im Anwendungsgebiet aus Sicht von Regeneron als Bestandteil der zVT im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie zu berücksichtigen.

Zusammengefasst ist die zVT für Odronextamab gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse aus Sicht von Regeneron:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Axicabtagen ciloleucel (gemäß Zulassung ab der 4. Therapielinie),
- Epcoritamab,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel,
- Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab,

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das Anwendungsgebiet von Odronextamab wurde der Fachinformation von Ordspono® mit Stand vom November 2024 entnommen [1].

Die Angaben zur Bestimmung der zVT durch den G-BA entstammen der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 10. April 2024 mit der Vorgangsnummer 2024-B-018 [4].

Zur Ermittlung des aktuellen Stands der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf den derzeitigen Therapiestandard im Anwendungsgebiet wurden zum einen die in der für die Beratung durchgeführten Evidenzrecherche des G-BA identifizierten Quellen sowie die im Rahmen der Beteiligung von Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 SGB V i. V. m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 eingegangenen Stellungnahmen der AkdÄ und der DGHO berücksichtigt. Zum anderen wurden zusätzliche gezielte Recherchen in bibliografischen Datenbanken (z. B. MEDLINE) und auf den Internetseiten medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften durchgeführt. Ein Fokus der Recherchen lag auf der Identifikation möglichst aktueller Leitlinien, die auch eine Berücksichtigung der Evidenz zu erst kürzlich zugelassenen Therapieoptionen erlauben. Als weitere zentrale Informationsquelle zum aktuellen Therapiestandard im deutschen Versorgungskontext dienten die Aussagen von klinischen Sachverständigen im Rahmen früherer Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Wirkstoffen mit einer Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) (2024): Ordspono[®]; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: November 2024. [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_de.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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) - Epcoritamab (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11276/2025-03-06_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-1106_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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) - Epcoritamab (Aufhebung des regulatorischen Orphanstatus: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach ≥ 2 Vortherapien). [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11411/2025-04-17_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-1133_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-018. VERTRAULICH.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. [Zugriff: 29.05.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLm_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
6. Kite Pharma EU B.V. (2018): Yescarta[®]; Fachinformation. Stand: Juli 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2024): Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) B-Cell Lymphomas, Version 1.2024 - January 18, 2024. [Zugriff: 17.04.2024]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) B-Cell Lymphomas, Version 2.2025 - February 10, 2025. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2023): Onkopedia-Leitlinien: Follikuläres Lymphom (Stand: April 2023). [Zugriff: 22.03.2024]. URL:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Axicabtagen-Ciloleucel (D-889). [Zugriff: 02.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Epcoritamab (D-1106). [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1128/2025-01-27_Wortprotokoll_Epcoritamab_D-1106.pdf.
 12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL. [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OL1_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
 13. BeiGene (BeOne Medicines Ireland Limited) (2021): BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Zanubrutinib (D-1002). [Zugriff: 30.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1039/2024-04-22_Wortprotokoll_Zanubrutinib_D-1002.pdf.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab). [Zugriff: 10.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6637/2024-06-06_AM-RL_XII-XIIa_Zanubrutinib_D-1002.pdf.

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 FL ist eine neoplastische Erkrankung der lymphatischen B-Zellen, die zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) gezählt wird. Es stellt den zweithäufigsten Subtyp der NHL in Westeuropa und den USA dar und macht ungefähr 15 bis 22 % aller NHL-Fälle aus [1-6]. Das FL wird zwar zu den indolenten Lymphomen gezählt [7], gilt jedoch als meist unheilbare, lebenslange, maligne Erkrankung [1-6, 8-10].

Bei der Erstdiagnose des FL sind die Patienten im Mittel zwischen 60 und 65 Jahre alt, insgesamt ist die Altersspanne, in der ein FL neu diagnostiziert wird, jedoch recht breit [11]. Bezüglich der Geschlechterverteilung der Krankheitshäufigkeit zeigen sich keine deutlichen Unterschiede, bei den Neuerkrankungen ist jedoch eine leichte Tendenz zu erkennen, dass Frauen häufiger betroffen sind als Männer [10, 12, 13].

Ätiologie und Risikofaktoren

Das FL entwickelt sich oft langsam, aber stetig und bleibt aufgrund seines indolenten Charakters häufig über längere Zeit asymptomatisch und daher unbemerkt. Als potenziell krankheitsauslösend wurden genetische Ursachen identifiziert, insbesondere eine Translokation zwischen dem auf Chromosom 14 lokalisierten Immunglobulin-Schwerketten-Gen und dem auf Chromosom 18 lokalisierten Gen für das BCL-2-Protein. Diese Translokation ist bei einem Großteil der Erkrankungen (ca. 90 %) nachweisbar [11]. In Folge der Translokation wird das anti-apoptotische BCL-2-Protein verstärkt produziert, apoptotische Mechanismen werden gehemmt und dysregulierte Zellen können langfristig in lymphatischen Geweben akkumulieren. Personen, die diese Translokation häufig in ihrem Genom tragen, haben ein vielfach erhöhtes Risiko, an einem FL zu erkranken im Vergleich zu Personen, bei denen diese Translokation seltener vorkommt [14]. Die Bedeutung genetischer Krankheitsursachen zeigt sich zudem darin, dass Personen, in deren Familiengeschichte hämatopoetische Tumore bzw. NHL auftraten, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines FL haben [10, 15, 16].

Auch äußere Faktoren wie berufliche Risiken und Lebensstil sind mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verknüpft [10]. So erhöhen beruflich bedingte Belastungen mit Benzolen und Pestiziden das Risiko, an einem FL zu erkranken [11, 15, 17, 18]. Zudem besteht

insbesondere bei weiblichen Raucherinnen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko [19, 20]. Inwieweit äußere Risikofaktoren eventuell (epi-)genetische Veränderungen hervorrufen, die krankheitsbegünstigend sein können, ist noch zu klären.

Klinisches Bild

Die Symptome des FL sind oft unspezifisch und erschweren daher eine frühzeitige Diagnose. Typisch für ein FL sind neu auftretende, meist schmerzlose Vergrößerungen der Lymphknoten. Ein Teil der Betroffenen leidet zudem unter Leistungseinbußen, Abgeschlagenheit und Müdigkeit [21]. Ebenso können sogenannte B-Symptome (Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß ohne offensichtliche Ursache) auftreten. Bei Patienten, bei denen das FL bereits das Knochenmark betrifft, sind zudem Anämien, Neutropenien und Thrombozytopenien möglich [22]. In selteneren Fällen und abhängig vom Krankheitsstatus können extranodale Manifestationen auftreten, die z. B. zu Läsionen im Kopf-Hals-Bereich, des Gastrointestinaltrakts und der Haut führen [23] oder eine Splenomegalie hervorrufen [10, 24].

Diagnose und Stadieneinteilung

Aufgrund der oft unspezifischen Symptome des FL ist zur sicheren Diagnosestellung und Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen eine Biopsie notwendig, bevorzugt in Form einer kompletten Lymphknotenexstirpation [11]. Die histologische Diagnose der Biopsie sollte durch einen erfahrenen Hämatopathologen erstellt werden und ein *Grading* anhand der WHO-Klassifikation beinhalten [11]. In diesem *Grading* wird das FL auf Basis des histologischen Befunds nach den Graden des klassischen, indolenten Typs (Grade 1, 2 und 3A) sowie des großzelligen, aggressiven Typs (Grad 3B) eingeteilt [11]. Diese Graduierung ist richtungsweisend für die weitere Therapie, da das FL vom Grad 3B entsprechend den Empfehlungen für das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt werden sollte [11].

Die Therapie des FL vom klassischen Typ ist vom Ausbreitungsstadium der Erkrankung abhängig. Um dieses klassifizieren und die therapeutischen Maßnahmen planen zu können, ist eine ausführliche Diagnostik essenziell. Diese Diagnostik beinhaltet eine symptomatische Anamnese, eine körperliche Untersuchung, Blutbild inklusive Differenzialblutbild und weiterer Laboranalysen des Bluts, Knochenmarkpunktion, Zytogenetik und bildgebende Verfahren [11]. Auf Basis der diagnostischen Ergebnisse wird das Ausbreitungsstadium anhand der Ann Arbor-Klassifikation oder der daran angelehnten Lugano-Klassifikation in vier verschiedene Stadien eingeteilt (Tabelle 3-1) [10]. Bei vielen Patienten wird das FL erst in einem späteren Stadium diagnostiziert, da die Krankheit aufgrund ihres indolenten Charakters zunächst oft unbemerkt bleibt.

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

Stadium	Nodaler Befall	Extranodaler (E) Status
Limitiert		
I	Ein einzelner Lymphknoten oder eine Gruppe benachbarter Lymphknoten	Eine einzige extralymphatische Manifestation ohne Lymphknotenbeteiligung
II	Zwei oder mehr befallene Lymphknotengruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells	Lokalisierte Beteiligung eines extranodalen Organs oder Lokalisation und Befall einer oder mehrerer Lymphknotengruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
III	Befall von Lymphknotengruppen auf beiden Seiten des Zwerchfells	Lokalisierte Beteiligung extralymphatischer Organe einschließlich Lymphknotenbefall auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Diffuse extralymphatische Beteiligung. Befall der Leber gilt immer als diffuser Befall	Nicht anwendbar
Quelle: [10, 25]		

Prognostische Faktoren

Das FL ist durch ein individuell sehr heterogenes klinisches Erscheinungsbild und durch eine stark variierende Prognose gekennzeichnet [10]. Eine Prognose des Krankheitsverlaufs kann anhand des *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI) vorgenommen werden [10, 11, 26, 27].

Der FLIPI berücksichtigt fünf voneinander unabhängige dichotome Faktoren, die bei ungünstiger Ausprägung eine negative Auswirkung auf den Krankheitsverlauf haben:

- Anzahl befallener Lymphknotenregionen: ≤ 4 vs. > 4
- Serum-LDH: im Normalbereich vs. erhöht über Normalwert
- Alter: ≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre
- Ausbreitungsstadium: I–II vs. III–IV
- Hämoglobin-Konzentration: ≥ 120 g/l vs. < 120 g/l

Je nach Anzahl der zutreffenden ungünstigen Faktoren werden die Patienten in eine von drei Risikogruppen eingeordnet:

- 0–1 Faktor: niedriges Risiko
- 2 Faktoren: mittleres Risiko
- 3–5 Faktoren: hohes Risiko

Der FLIPI dient lediglich der Einschätzung, wie sich Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben im Vergleich zu anderen Patienten mit FL darstellen und sollte nicht zur Therapieindikation oder -steuerung genutzt werden [27]. Es existieren noch modifizierte Versionen des FLIPI, die entweder auf bestimmte Therapiesituationen ausgerichtet sind (FLIPI-2), vereinfachte Versionen darstellen (PRIMA-PI) oder darauf abzielen, genetische Faktoren bei der Verlaufsprognose zu berücksichtigen (m7-FLIPI) [10].

Zudem ist beim r/r FL die Prognose von der Anzahl und dem Ansprechen auf Vorthapien abhängig. So ist ein frühes Rezidiv innerhalb der ersten 24 Monate (POD24; *progress of disease within 24 months*) nach Einleitung der Standarderstlinientherapie des FL mit einer unterdurchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit assoziiert [28]. Generell nehmen die Wahrscheinlichkeit und Beständigkeit eines Therapieansprechens sowie die Lebenserwartung mit zunehmender Zahl an Therapielinien ab [29-31].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Odronextamab umfasst erwachsene Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien [32]. Bei diesem Patientenkollektiv wird die Behandlung aufgrund der bereits genutzten Therapieregime und trotz der vorhandenen, neuen Therapieoptionen zunehmend schwieriger und Wahrscheinlichkeit und Dauer eines Therapieansprechens nehmen mit der Zahl an Therapielinien ab [29-31]. Zu den körperlichen und psychischen Belastungen durch die Grunderkrankung kommt eine hohe Therapielast hinzu, einschließlich teils kumulativer Therapietoxizitäten und möglicherweise langanhaltender Nebenwirkungen von Vorthapien. Es besteht somit ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an Wirkstoffen mit einer spezifisch in einer stark vorbehandelten Patientenpopulation nachgewiesenen hohen Wirksamkeit und einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil wie Odronextamab.

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.

Therapiestandard des FL

Erstlinientherapie

In frühen Stadien des FL ist ein kurativer Therapieansatz möglich. Für die Patienten der Stadien I und II empfehlen die deutschen Leitlinien eine Kombinationstherapie aus lokaler Bestrahlung und dem anti-CD20-Antikörper Rituximab [10, 11]. Je nach Krankheitscharakteristik, Verträglichkeit der Therapie, Alter und Zustand der Patienten und abhängig von Komorbiditäten und Therapiewünschen können auch eine alleinige Behandlung mit Rituximab, eine Chemoimmuntherapie oder eine *Watch-and-wait*-Strategie Therapieoptionen darstellen.

Bei vielen Patienten wird das FL erst in den Stadien III oder IV diagnostiziert, da die Krankheit aufgrund ihres indolenten Charakters vorher oft unbemerkt bleibt. In diesen fortgeschrittenen Stadien ist die Therapieentscheidung von der Symptom- und Tumorlast abhängig. Bei Patienten ohne klinische Symptome und mit niedriger Tumorlast empfehlen die Leitlinien eine *Watch-and-wait*-Strategie [10, 11, 33, 34]. Bei symptombelasteten Patienten wird eine Therapie eingeleitet. Dabei orientiert sich die Therapieindikation an den GELF (*Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires*)-Kriterien.

Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand wird eine Chemoimmuntherapie in Form einer Kombination aus einem anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Obinutuzumab) und einer Chemotherapie empfohlen [10, 11]. Kann ein Patient nicht mit einer Chemotherapie behandelt werden, ist u. a. eine Monotherapie mit Rituximab möglich.

Therapie bei Progress, Refraktärität und Rezidiv

Zweitlinientherapie

Trotz oft guten Ansprechens auf die Erstlinientherapie kommt es beim FL regelmäßig zu Rezidiven der Erkrankung [10]. Auch die Entscheidung für eine Therapie im ersten Rezidiv richtet sich primär nach dem Vorhandensein von Symptomen und dem Allgemeinzustand des Patienten [10, 11]. Dabei sollte die Therapieauswahl individualisiert erfolgen und sich u. a. nach Art der Vor- und der Erhaltungstherapie, der Qualität des erreichten Ansprechens und der Zeit bis zum Rezidiv, der klinischen Symptomatik sowie dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten richten.

Bei symptomatischen Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand sind die Therapieoptionen nach Rezidiv ähnlich eingeschränkt wie bei der Erstlinientherapie, möglich sind hier z. B. eine Rituximab-Monotherapie oder eine Kombinationstherapie aus Rituximab und Lenalidomid.

Bei symptomatischen Patienten mit gutem Allgemeinzustand sollte die Therapieentscheidung bei rezidivierter Erkrankung danach getroffen werden, wie schnell ein Rezidiv auftrat. Hatte die Erstlinien-Chemoimmuntherapie mit Rituximab eine rezidivfreie Zeit von mehr als zwei Jahren zur Folge, kann erneut eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab sowie anschließender Rituximab-Erhaltungstherapie erfolgen [10, 11]. Dabei kann die chemotherapeutische Komponente verändert werden. Eine Kombinationstherapie aus Rituximab und Lenalidomid ist ebenfalls möglich. Führt die initiale Chemoimmuntherapie bereits frühzeitig (< 2 Jahre) zum Rezidiv, ist ein Behandlungswechsel angezeigt. Dabei stehen die Behandlungsoptionen Rituximab in Kombination mit Lenalidomid sowie für Rituximab-refraktäre Patienten die Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin zur Verfügung. Bei jüngeren Patienten mit einem frühzeitigen Rezidiv kann zudem eine autologe SZT durchgeführt werden [11].

Therapie in der dritten oder späteren Linie

Ab dem zweiten Rezidiv ist die Therapieentscheidung noch stärker von den bereits durchgeführten Therapien, der jeweiligen Dauer des Ansprechens, dem Grad der Erkrankung und dem gesundheitlichen Zustand des Patienten abhängig. Es stehen allerdings weitere, explizit für die späteren Therapielinien zugelassene Arzneimittel zur Verfügung. Chemoimmuntherapien mit Rituximab und eine Kombination aus Rituximab + Lenalidomid sind in

einzelnen Fällen auch beim zweiten Rezidiv möglich [11]. Allerdings ist davon auszugehen, dass in der dritten oder einer späteren Therapielinie nahezu alle Patienten bereits mit diesen Kombinationstherapien behandelt wurden und entweder nicht auf die Therapie ansprachen oder nach dieser ein Rezidiv erlitten. Daher werden diese Kombinationstherapien in späteren Therapielinien von klinischen Experten als von untergeordneter Bedeutung angesehen [35].

Unter den neuartigen Behandlungsmöglichkeiten ab der dritten Therapielinie, die eine deutlich höhere Wirksamkeit als die wiederholte Anwendung Rituximab- oder Obinutuzumab-basierter Therapien bieten, finden sich insbesondere bispezifische Antikörper, CAR-T-Zelltherapien und Kinase-Inhibitoren. So stehen als Behandlungsoptionen für Patienten mit mindestens zwei vorherigen Behandlungen mit Epcoritamab und Mosunetuzumab zwei bispezifische anti-CD20×CD3-Antikörper zur Verfügung [36, 37]. Ebenfalls ab der dritten Therapielinie ist die CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel zugelassen, ab der vierten Linie zudem Axicabtagen ciloleucel [38, 39]. Sowohl bispezifische Antikörper als auch CAR-T-Zelltherapien werden bereits gemäß Leitlinien und klinischen Experten als Therapieansätze der Wahl angesehen, wobei keine grundlegende Präferenz für einen der obigen vier Wirkstoffe besteht [11, 35, 40, 41]. Auch die Kombination des Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitors Zanubrutinib mit Obinutuzumab, die im November 2023 zur Behandlung ab der dritten Linie zugelassen wurde, wird von klinischen Sachverständigen als gut verträgliche, breit einsetzbare und im deutschen Versorgungskontext bereits etablierte Therapieoption angesehen [41, 42]. Darüber hinaus steht in Deutschland für Patienten mit mindestens zwei Vorbehandlungen noch der Phosphoinositid-3-kinase (PI3K)-Inhibitor Idelalisib zur Verfügung [43], der jedoch in Leitlinien und der klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle spielt. In Einzelfällen kann bei jüngeren Patienten mit gutem Allgemeinzustand, die bereits mit einer autologen SZT therapiert wurden, außerdem eine allogene SZT erwogen werden [10, 11].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Odronextamab

Bei frühzeitiger Behandlung des FL in den Krankheitsstadien I und II erfolgt die Behandlung mit kurativer Intention. Allerdings bleiben nicht alle Patienten, die frühzeitig behandelt werden, rezidivfrei. Zudem wird aufgrund des indolenten Charakters des FL bei einem großen Teil der Patienten die Erkrankung erst in den fortgeschrittenen Stadien III und IV erkannt und dann nur bei symptom- und tumorbelasteten Patienten medikamentös behandelt. Bei diesen Patienten sind die Chancen auf eine komplette Heilung äußerst gering und die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und der Notwendigkeit einer erneuten Behandlung sehr hoch. Mit Fortschreiten der Erkrankung und steigender Zahl der Therapielinien steigt zudem das Risiko, dass Patienten nur noch kurzzeitig oder gar nicht mehr auf eine Behandlung ansprechen; somit entsteht ein immer stärkerer Bedarf nach weiteren Behandlungsoptionen, die auch bei stark vorbehandelten Patienten effektiv sind [2, 31]. Gleichzeitig verstärken sich oft die Symptome des FL und der Allgemeinzustand der Patienten verschlechtert sich. Dazu steigt mit jeder neuen Behandlung die Belastung der Patienten durch die (kumulative) Toxizität und teils langanhaltende Nebenwirkungen der angewendeten Therapien. Infolge dieser Entwicklung verstirbt ein großer Teil der Patienten mit fortgeschrittenem FL an der Erkrankung selbst oder an behandlungsbedingter Toxizität.

Daher besteht für Patienten, die schon mehrere Rezidive erlitten haben und/oder Therapie-refraktäritäten aufweisen, ein hoher Bedarf nach auch in späten Linien wirksamen Therapien. Wie hoch dieser therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet ist, zeigt sich auch daran, dass die erst seit relativ kurzer Zeit verfügbaren CAR-T-Zelltherapien und bispezifischen Antikörper bereits zum Therapiestandard beim mehrfach vorbehandelten r/r FL geworden sind. Da jedoch auch diese neuen Therapieoptionen aus medizinischen und anderen Gründen (z. B. hinsichtlich der Verfügbarkeit und Zugänglichkeit des Arzneimittels, insbesondere bei individualisiert hergestellten Therapien) nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet infrage kommen oder angewendet werden können und es auch unter diesen Therapien zu Refraktärität oder Rezidiven kommt, werden weitere neue Behandlungsoptionen benötigt, die auch nach mehrfachen Vorthapien wirksam und aufgrund einer guten Verträglichkeit und unmittelbaren Verfügbarkeit breit einsetzbar sind.

Odronextamab demonstriert eine solche hohe Wirksamkeit und ein gut handhabbares Sicherheitsprofil für ein stark vorthapiertes Patientenkollektiv mit r/r FL. In der zulassungsbegründenden, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie ELM-2 wurde Odronextamab in einer mehrfach vorbehandelten Studienpopulation untersucht, bei der ein hoher Anteil diverse prognostisch ungünstige Faktoren aufwies. Trotz der Heterogenität des Patientenkollektivs und der ungünstigen Prognose wurde im Rahmen der Wirksamkeitsanalysen des primären Endpunktes eine sehr hohe objektive Gesamtansprechrate von 80,5 % (95-%-Konfidenzintervall: [72,5 %; 86,9 %]) beobachtet. Dabei zeigte der größte Teil (ca. 91 %) dieser Patienten mit Ansprechen ein vollständiges Ansprechen; die Rate des vollständigen Ansprechens betrug 73,4 % [64,9 %; 80,9 %]. Die Dauer des Ansprechens war insbesondere bei Patienten mit vollständigem Ansprechen langanhaltend. Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 22,6 Monaten [17,7 Monate; *noch nicht erreicht*] und die mediane Dauer des vollständigen Ansprechens bei 25,1 Monaten [20,5 Monate; *noch nicht erreicht*]. Zudem wurde eine Wirksamkeit von Odronextamab auch bei Patienten mit POD24 und bei Patienten mit niedriger CD20-Expression beobachtet (vgl. Modul 4 B). Die beobachteten hohen Raten und langen Dauern des Therapieansprechens bei mehrfach vorbehandelten und refraktären Patienten unterstreichen, dass Odronextamab auch einem prognostisch äußerst ungünstigen Patientenkollektiv eine wirksame neue Therapieoption bietet, die vielfach eine langfristige deutliche Verbesserung oder vollständige Freiheit von Krankheitsanzeichen ermöglicht. Hierfür ist auch das in den Studien demonstrierte gut handhabbare Nebenwirkungsprofil von Odronextamab mit hohen Therapie- und geringen Abbruchraten entscheidend.

Die hohe Wirksamkeit von Odronextamab ist im Hinblick auf die Ansprechraten vergleichbar mit der Wirksamkeit der im Anwendungsgebiet des r/r FL zugelassenen CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen ciloleucel und Tisagenlecleucel und bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Mosunetuzumab [44, 45], die derzeit die Therapieansätze der Wahl für mehrfach vorthapierte Patienten sind. Hervorzuheben ist hierbei, dass Odronextamab eindrucklich eine breite Wirksamkeit über ein heterogenes, prognostisch ungünstiges Patientenkollektiv hinweg demonstrieren konnte, einschließlich Patienten mit POD24 und Patienten mit niedriger CD20-Expression.

Gegenüber der Kombination aus dem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Zanubrutinib und dem anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab als weiterer neuartiger und etablierter Therapieoption im Anwendungsgebiet besteht ein relevanter Wirksamkeitsvorteil von Odronextamab insbesondere hinsichtlich des Erreichens eines vollständigen Ansprechens, mit einer Rate des vollständigen Ansprechens von 73,4 % (95-%-KI: [64,9 %; 80,9 %]) gegenüber 39,3 % (95-%-KI nicht berichtet) in den jeweiligen zulassungsbegründenden Studien [44].

Das Sicherheitsprofil von Odronextamab ist hinsichtlich der Raten schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse mit denen der obigen neuartigen Therapieoptionen grundsätzlich vergleichbar [44, 45]. Insbesondere demonstrierte Odronextamab niedrige Raten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS, *Cytokine release syndrome*) als grundsätzlichem mit dem Wirkansatz der T-Zell-Aktivierung assoziiertem Risiko. Unter der Odronextamab-Behandlung mit empfohlenem Dosissteigerungsschema belief sich die Inzidenz eines CRS des Grads 3 auf 1,3 % der Patienten, Ereignisse der Grade 4 und 5 traten nicht auf [32]. Auch im Hinblick auf weitere potenziell mit dem Wirkmechanismus der T-Zell-Aktivierung und der Grunderkrankung assoziierte Risiken, wie Infektionen oder Neurotoxizität, zeigte sich für Odronextamab ein gut handhabbares Sicherheitsprofil im vorliegenden mehrfach vorbehandelten, ggf. komorbiden Patientenkollektiv (vgl. Modul 4 B).

Ein genereller Vorteil von Odronextamab gegenüber CAR-T-Zelltherapien besteht in der unmittelbaren Verfügbarkeit als *off-the-shelf*-Arzneimittel [44]. Selbst bei CAR-T-fähigen Patienten kann die Behandlung aufgrund einer zu geringen Entnahme von Zellen für die Herstellung, Problemen bei der hochkomplexen Herstellungsweise oder einer Krankheitsprogression während der mehrere Wochen andauernden individuellen Herstellung der CAR-T-Zellen scheitern. Aufgrund der aufwendigeren und zeitintensiven Herstellung im Vergleich zu unmittelbar verfügbaren Therapien, aber auch aufgrund der hohen Ansprüche an Logistik und Versorgungsstrukturen – wie z. B. die auf spezialisierte Zentren beschränkte Verabreichung – steht eine CAR-T-Zelltherapie nicht allen CAR-T-fähigen Patienten mit r/r FL zur Verfügung.

Als weitere mögliche Einschränkung der Eignung von CAR-T-Zelltherapien kommt ein erhöhtes Risiko für T-Zell-assoziierte Zweitmalignome, einschließlich CAR-positiver Malignome hinzu, was eine lebenslange Überwachung erforderlich macht. Berichte aus klinischen Studien und Datenquellen über Nebenwirkungen nach dem Inverkehrbringen haben in jüngster Zeit dazu geführt, dass globale Gesundheitsbehörden das Risiko von T-Zell-assoziiierter Malignität mit schwerwiegenden Folgen, einschließlich Krankenhausaufenthalten und Todesfällen, untersucht haben [46-48].

In der Gesamtschau lässt sich schlussfolgern, dass angesichts des beträchtlichen Anteils an Patienten mit Therapieversagen und Rezidiven, – einschließlich Patienten, deren Behandlung aufgrund ihres Alters, Komorbiditäten oder eines aggressiven Krankheitsverlaufes eine besondere Herausforderung darstellt – nach wie vor ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer wirksamen, chemotherapiefreien, sicheren und leicht zugänglichen Behandlungsoption in der dritten Therapielinie und darüber hinaus besteht.

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie ELM-2 zeigen eindrucklich, dass Odronextamab aufgrund seiner hohen Wirksamkeit über verschiedene Patientengruppen hinweg sowie seines gut handhabbaren Sicherheitsprofils eine breit einsetzbare neue Therapieoption ist, von der auch stark vorbehandelte, therapierefraktäre Patienten mit äußerst ungünstiger Prognose profitieren, für die nur sehr begrenzt weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Insbesondere ist Odronextamab ein unmittelbar verfügbares *Off-the-shelf*-Arzneimittel, weist ein geringes Risiko für ein schweres CRS auf und zeigt eine robuste hohe Wirksamkeit über ein heterogenes Patientenkollektiv hinweg, einschließlich Patienten mit POD24 und Patienten mit niedriger CD20-Expression. Somit adressiert Odronextamab den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf in einer stark vorththerapierten, prognostisch ungünstigen Patientenpopulation.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des FL sowie für die Schätzung der Größe der Zielpopulation in Deutschland wird die Herleitung aus dem Nutzendossier zu Zanubrutinib herangezogen, die auf einer retrospektiven Krankenkassendatenanalyse beruht [49]. Die dort aufgeführten Daten, basierend auf Krankenkassenabrechnungen bis einschließlich des Jahres 2021, bilden die Versorgung im Anwendungsgebiet zeitlich hinreichend aktuell ab und wurden im Beschluss des G-BA zu Zanubrutinib herangezogen [50]. Daher sind die nachfolgende Darstellung der Prävalenz und Inzidenz sowie die Schätzung der Zielpopulation aus dem Nutzendossier von Zanubrutinib übernommen [49].

Die retrospektive Krankenkassendatenanalyse wurde mit Abrechnungsdaten der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) durchgeführt [49]. Die InGef-Forschungsdatenbank umfasst anonymisierte Routinedaten von etwa neun Millionen gesetzlich Versicherten und zu Gesundheitsleistungen von über 50 verschiedenen Krankenkassen. Für wissenschaftliche Forschungsprojekte wurde eine bereinigte Analysetichprobe der InGef-Forschungsdatenbank erstellt, die ca. vier Millionen gesetzlich Versicherte umfasst und die deutsche Bevölkerung nach Alter und Geschlecht abbildet (Alters- und Geschlechtsstruktur nach dem Statistischen Bundesamt [DESTATIS]). Diese Stichprobe repräsentiert 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung und 5,5 % der deutschen GKV-Versicherten im Jahr 2021 [49]. Die InGef-Forschungsdatenbank enthält Informationen über den stationären, den ambulanten

sowie den Apothekensektor des deutschen Gesundheitswesens und liefert detaillierte Informationen über den Ressourcenverbrauch und die Kosten der erbrachten Gesundheitsleistungen. Dabei werden demografische Daten der Patienten sowie Daten zu ambulanter und stationärer Versorgung, zu Arzneimittelsprüchen, zu Heilmitteln, Geräten und Hilfsmitteln sowie zu Arbeitsunfähigkeits- und Krankengeldleistungen erfasst [49].

Prävalenz und Inzidenz

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des FL wurden die Abrechnungsdaten der InGef-Forschungsdatenbank vom 01. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2021 verwendet. Auf Basis dieser Abrechnungsdaten wurde eine Schätzung der Anzahl der inzidenten und prävalenten Patienten mit FL des Grades 1 bis 3A für die Jahre 2018 bis 2021 durchgeführt. Dabei wurden für die Schätzung der Inzidenzen und Prävalenzen in einem Jahr jeweils die Daten des fraglichen Jahres sowie die der beiden vorangegangenen Jahre herangezogen, um zwischen inzidenten und prävalenten Patienten differenzieren zu können. Im Folgenden wird beispielhaft die Schätzung für das Jahr 2021 beschrieben.

Zunächst wurden alle Patienten, die zwischen dem 01. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbar waren, identifiziert ($n = 3.615.729$). Dies schloss ebenfalls Patienten ein, die zwischen dem 01. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 geboren wurden oder zwischen dem 01. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 verstarben. Aus diesen Patienten wurden dann diejenigen herausgefiltert, die mindestens eine der folgenden amtlichen Diagnoseklassifikationen gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für FL im stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder zwei der folgenden ICD-10-Diagnosecodes im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose, M2Q-Kriterium) aufwiesen:

- C82: Follikuläres Lymphom
- C82.0: Follikuläres Lymphom, Grad 1
- C82.1: Follikuläres Lymphom, Grad 2
- C82.3: Follikuläres Lymphom, Grad 3A

Diejenigen Patienten, die zwischen dem 01. Januar 2021 und 31. Dezember 2021 eine entsprechende Diagnose aufwiesen, wurden als prävalente Patienten für das Jahr 2021 gewertet. Von diesen wurden wiederum diejenigen, die keine vergleichbare Diagnose in den Jahren 2019 und 2020 bekommen hatten, als inzidente Patienten für das Jahr 2021 gewertet [49].

Anschließend wurden Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2021 pro 100.000 Personen geschätzt, indem die ermittelten Patientenzahlen zunächst durch die Anzahl der zwischen dem 01. Januar 2019 und dem 31. Dezember 2021 in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbaren Patienten dividiert und anschließend mit 100.000 multipliziert wurden [49]. Daraus ergab sich eine Inzidenz von **4,67 pro 100.000** Einwohner und eine Prävalenz von **23,81 pro 100.000** Einwohner [49] (siehe Tabelle 3-3).

Alters- und Geschlechterverteilung

In den Daten der InGef-Forschungsdatenbank sind auch Angaben zum Geburtsjahr und dem Geschlecht der Patienten enthalten. Zur Schätzung der Altersverteilung des FL wurde das Alter der im Jahr 2021 inzidenten und prävalenten Patienten bestimmt. Bei der Auswertung der Daten für das Jahr 2021 nach Alter und Geschlecht zeigte sich, dass ein Großteil sowohl der inzidenten als auch der prävalenten Patienten über 60 Jahre alt war. Der Anteil der mit FL diagnostizierten Frauen lag etwas höher als der der Männer (Inzidenz: Frauen 53,8 %, Männer 46,2 %; Prävalenz: Frauen 53,2 %, Männer 46,8 %). Dabei lag das mittlere Alter der neu erkrankten Frauen bei 69,8 Jahren, das der Männer bei 68,5 Jahren; bei der Prävalenz lag das mittlere Alter der betroffenen Frauen bei 70,1 Jahren und der betroffenen Männer bei 67,9 Jahren (Tabelle 3-2) [49].

Tabelle 3-2: Inzidenz und Prävalenz des FL in Deutschland nach Altersgruppe und Geschlecht für das Jahr 2021

Alter (Jahre)	Männer		Frauen		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Inzidenz						
0–49	6	7,7	4	4,4	10	5,9
50–59	13	16,7	12	13,2	25	14,8
60–69	19	24,4	24	26,4	43	25,4
70–79	19	24,4	26	28,6	45	26,6
80+	21	26,9	25	27,5	46	27,2
0–80+	78	46,2	91	53,8	169	100
Prävalenz						
0–49	35	8,7	21	4,6	56	6,5
50–59	67	16,6	60	13,1	127	14,8
60–69	101	25,1	101	22,1	202	23,5
70–79	120	29,8	183	40	303	35,2
80+	80	19,9	93	20,3	173	20,1
0–80+	403	46,8	458	53,2	861	100
Quelle: [49]						

Hochrechnung auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung

Die aus den Daten der InGef-Forschungsdatenbank ermittelten Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz wurden im nächsten Schritt unter Einbeziehung der Daten des statistischen Bundesamtes sowie des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung hochgerechnet [49]. Hierzu wurden die jeweils ermittelten Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz durch die Größe der gesamten verwendeten Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank dividiert und dann mit der Zahl der deutschen Gesamt- bzw. GKV-

Bevölkerung multipliziert. Um die Unsicherheit der resultierenden Schätzungen zu berücksichtigen, wurden jeweils Konfidenzintervalle (KI) mit einem Konfidenzniveau von 95 % unter Anwendung des Clopper-Pearson-Intervalls berechnet [49]. Aus diesen Berechnungen ergaben sich folgende gerundete Werte zur Inzidenz und Prävalenz des FL in der deutschen Gesamt- und GKV-Bevölkerung für das Jahr 2021:

Tabelle 3-3: Hochrechnung der Inzidenz und Prävalenz des FL auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung für das Jahr 2021

Population	InGef-Forschungsdatenbank [95-%-KI]	Anzahl pro 100.000 Personen [95-%-KI]	Gesamtbevölkerung [95-%-KI]	GKV-Bevölkerung [95-%-KI]
Inzidenz	169 [144; 196]	4,67 [4,00; 5,43]	3.891 [3.326; 4.523]	3.426 [2.929; 3.983]
Prävalenz	861 [804; 920]	23,81 [22,25; 25,46]	19.821 [18.519; 21.190]	17.453 [16.307; 18.659]
Quelle: [49] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI: Konfidenzintervall.				

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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) [95-%-KI]	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) [95-%-KI]
Odronextamab (Ordspono®)	650 [420; 959]	572 [370; 844]
Quelle: [49 (Seite 47)] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahl. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Zur Schätzung der Zielpopulation des r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien wurden ebenfalls die Daten der retrospektiven Krankenkassendatenanalyse der InGef-Forschungsdatenbank aus dem Nutzendossier von Zanubrutinib herangezogen [49 (Seite 47 ff.)]. Die Berechnungen der retrospektiven Krankenkassendatenanalyse erfolgten mit Hilfe von Abrechnungsdaten aus dem Zeitraum vom 01. Januar 2014 bis 31. Dezember 2022 und auf Basis derjenigen Patienten, die zwischen dem 01. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2021 in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbar waren (siehe unten). Anschließend wurden die Ergebnisse unter Einbeziehung von Angaben des statistischen Bundesamtes und des BMG auf die deutsche Gesamtbevölkerung und auf die GKV-Bevölkerung im Jahr 2021 (entsprechend dem aktuellsten Berichtsjahr der Krankenkassendatenanalyse, in dem die berücksichtigten Patienten kontinuierlich beobachtbar waren) hochgerechnet [49 (Seite 52), 51 (Seite 6)].

Für die Schätzung wurden zunächst alle Patienten, die zwischen dem 01. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2021 in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbar waren, identifiziert. Dies schloss ebenfalls Patienten ein, die zwischen dem 01. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2021 geboren wurden oder zwischen dem 01. Januar 2021 und dem 31. Dezember 2021 verstarben. Aus diesen wurden dann die an FL erkrankten Patienten identifiziert. Für diese Identifizierung mussten die Patienten mindestens einen der folgenden ICD-10-Diagnosecodes für FL im stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder

zwei der folgenden ICD-10-Diagnosecodes im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnose, M2Q-Kriterium) aufweisen:

- C82: Follikuläres Lymphom
- C82.0: Follikuläres Lymphom, Grad 1
- C82.1: Follikuläres Lymphom, Grad 2
- C82.3: Follikuläres Lymphom, Grad 3A

Der Kreis der Patienten, die entsprechende FL-Diagnosen erhalten hatten, wurde anschließend auf diejenigen begrenzt, die am 31. Dezember 2021 mindestens 18 Jahre alt waren.

Anschließend erfolgte die Eingrenzung auf Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien anhand der verordneten Arzneimittel- und Stammzelltherapien, die in der InGef-Forschungsdatenbank erfasst wurden. Zur Eingrenzung wurden alle erwachsenen Patienten mit gesicherter FL-Diagnose identifiziert, die im Jahr 2022 eine FL-spezifische Therapie erhielten und im Beobachtungszeitraum vor 2022 bereits zwei systemische Therapien für das FL erhalten hatten. Die für das FL relevanten Wirkstoffe und Therapien wurden dabei anhand von Leitlinien, Empfehlungen von Fachgesellschaften und basierend auf medizinischem Expertenwissen festgelegt und in den InGef-Daten anhand von ATC- und OPS-Codes identifiziert [49 (Seite 49 f.)].

Die Anwendung der verordneten Wirkstoffe und Therapien für das FL wurde dadurch als gesichert angesehen, dass ihre Verschreibung im gleichen Quartal wie die Diagnosestellung des FL erfolgte. Therapielinien wurden ebenfalls anhand zeitlicher Faktoren identifiziert. So sollten einzelne Wirkstoffe von Wirkstoffkombinationen, die den vordefinierten FL-Therapien entsprachen, zusammen oder innerhalb von 7 Tagen verschrieben werden, um als Kombinationstherapien zu gelten. Erfolgte innerhalb von 100 Tagen eine erneute Verordnung eines Wirkstoffs oder einer Wirkstoffkombination, wurde davon ausgegangen, dass es sich um eine Erhaltungs- oder Fortsetzungstherapie innerhalb einer Therapielinie handelte. Lagen mehr als 100 Tage zwischen zwei Verordnungen oder wurden andere Wirkstoffe oder Therapien verordnet als in der vorangegangenen Verordnung, wurde davon ausgegangen, dass es sich um eine neue Therapielinie handelte [49 (Seite 49 f.)].

Auch für die Identifizierung von Therapielinien, die stationäre Chemotherapien oder Stammzelltherapien beinhalteten, wurde der zeitliche Zusammenhang zwischen Verordnungen berücksichtigt. Wurde eine stationäre Chemotherapie durch einen OPS-Code identifiziert und gab es in den 100 Tagen vor oder nach dieser Chemotherapie weitere, ambulante Verordnungen, wurde die stationäre Chemotherapie als Teil einer ambulanten Therapielinie gewertet. Betrug der zeitliche Abstand der Verordnungen mehr als 100 Tage oder wurden keine ambulanten Verordnungen beobachtet, wurde von einer separaten Therapielinie ausgegangen. Relevante Wirkstoffe, die über spezifische OPS-Codes identifiziert wurden, wurden bei dieser Auswertung ebenfalls berücksichtigt. Für sie galten die gleichen Regeln wie für über ATC-Codes identifizierte Wirkstoffe. Autologe oder allogene SZT, die anhand von OPS-Codes

identifiziert wurden, galten automatisch als neue Therapielinie. Wurden innerhalb von 100 Tagen mehrere autologe SZT identifiziert, galten diese als zur selben Therapielinie gehörend. Lagen zwischen den Verordnungen mehr als 100 Tage, wurde von einer neuen Therapielinie ausgegangen. Antineoplastische Wirkstoffe, die innerhalb eines Zeitraums von 100 Tagen vor oder nach einer Stammzelltherapie verordnet wurden, wurden als Teil einer Konditionierungstherapie angesehen und entsprechend derselben Therapielinie wie die Stammzelltherapie zugeordnet [49 (Seite 50)].

Mit Hilfe der beschriebenen Methodik aus dem Nutzendossier von Zanubrutinib konnten im Datensatz der InGef-Forschungsdatenbank insgesamt 25 erwachsene Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien identifiziert werden. 18 von diesen Patienten waren männlich, 7 weiblich, und der überwiegende Teil der identifizierten Patienten war über 50 Jahre alt. Bezogen auf alle aus dem InGef-Datensatz berücksichtigten Personen für die Schätzung (insgesamt 3.203.636 Personen) bedeuten die 25 identifizierten Patienten eine Häufigkeit des r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien von **0,78 pro 100.000** Personen [49 (Seite 52)].

Zur Hochrechnung der Ergebnisse aus der Kassendatenanalyse auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung wurde analog vorgegangen wie unter Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Die ermittelten Zahlen wurden durch die Größe der gesamten verwendeten Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank dividiert und dann mit der Zahl der deutschen Gesamt- bzw. GKV-Bevölkerung multipliziert. Um die Unsicherheit der resultierenden Schätzungen zu berücksichtigen, wurden jeweils Konfidenzintervalle (KI) mit einem Konfidenzniveau von 95 % unter Anwendung des Clopper-Pearson-Intervalls berechnet. Aus diesen Berechnungen ergaben sich folgende Ergebnisse zur Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung [49 (Seite 52)]:

Tabelle 3-5: Hochrechnung der Inzidenz und Prävalenz des FL auf die deutsche Gesamt- und GKV-Bevölkerung für das Jahr 2021

Population	InGef-Forschungsdatenbank [95%-KI]	Anzahl pro 100.000 Personen [95%-KI]	Gesamtbevölkerung ^{a,b} [95%-KI]	GKV-Bevölkerung ^{a,b} [95%-KI]
Zielpopulation	25 [16; 37]	0,78 [0,51; 1,15]	650 [420; 959]	572 [370; 844]
a: 83.237.124 Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum Stichtag 31.12.2021 bzw. 73.294.342 Personen in der deutschen GKV-Bevölkerung im Jahresdurchschnitt 2021. b: Für die einzelnen Schätzer wurde jeweils ein eigenes Konfidenzintervall berechnet, sodass ein Aufsummieren der hier dargestellten Werte nicht möglich ist. Quelle: [49 (Seite 52)] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; KI: Konfidenzintervall.				

Zusammenfassend ist von einer GKV-Zielpopulation entsprechend der Indikation von Odronextamab von **572 Patienten (95%-KI: [370; 844])** auszugehen.

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

Auf Basis oben beschriebenen Krankenkassendatenanalyse wurden im Nutzendossier zu Zanubrutinib neben Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für das Jahr 2021 (siehe Abschnitt 3.2.3) auch Prävalenz- und Inzidenzwerte für die Vorjahre 2018 bis 2020 ermittelt [49 (Seite 46)]. Aus diesen Angaben lässt sich weder für die Prävalenz noch für die Inzidenz ein klarer Trend erkennen, sodass hier von einer näherungsweise konstant bleibenden Inzidenz und Prävalenz für die nächsten Jahre ausgegangen wird. In welchem Maße Veränderungen der Therapielandschaft des FL in Zukunft möglicherweise einen Einfluss auf die Anzahl an Patienten in späten Therapielinien und somit auf die Größe der Zielpopulation haben werden, lässt sich derzeit nicht verlässlich abschätzen.

Daher wird hier angenommen, dass der aus der Krankenkassendatenanalyse geschätzte Anteil an Patienten mit r/r FL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien in den nächsten Jahren näherungsweise konstant auf dem oben ermittelten Niveau von 0,78 pro 100.000 Personen bleiben wird. Unter dieser Annahme wird in Tabelle 3-6 die Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation für die nächsten Jahre (2025 bis 2030) prognostiziert. Basis für die Prognose sind prognostizierte Werte für die deutsche Gesamtbevölkerung gemäß DESTATIS (15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [52 (Seite 1)]) sowie die Annahme, dass der Anteil gesetzlich versicherter Personen an der deutschen Gesamtbevölkerung weiterhin näherungsweise stabil bei 88 % liegt.

Hieraus ergibt sich ein nur geringfügiger prognostizierter Anstieg der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Tabelle 3-6: Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bis 2030

Jahr	Deutsche Gesamtbevölkerung ^a (Anzahl gesamt)	GKV-Bevölkerung ^b (Anzahl gesamt)	Zielpopulation ^c (Anzahl pro 100.000 Personen)	Zielpopulation (Anzahl GKV-Patienten)
Ergebnis Krankenkassendatenanalyse gemäß Nutzendossier zu Zanubrutinib [49 (Seite 52)]				
2021	83.237.124	73.294.342	0,78	572
Prognose				
2025	84.756.900	74.586.072	0,78	582
2026	84.877.900	74.692.552		583
2027	84.977.400	74.780.112		583
2028	85.055.900	74.849.192		584
2029	85.113.900	74.900.232		584
2030	85.151.700	74.933.496		584

- a: Quelle für Prognose: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis 31.12.2021) gemäß DESTATIS [52 (Seite 1)].
- b: Für Prognose berechnet unter der Annahme eines konstanten Anteils gesetzlich versicherter Personen an der deutschen Gesamtbevölkerung von 88 %.
- c: Für Prognose Annahme eines konstanten Anteils an Patienten mit r/r FL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien, wie aus der Kassendatenanalyse im Nutzendossier zu Zanubrutinib ermittelt [49 (Seite 52)].
- GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r FL: rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: 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
Odronextamab (Ordspono®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.	Nicht-quantifizierbar	572 [370; 844]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht in vollem Umfang der hergeleiteten Zielpopulation für die Anwendung von Odronextamab (Ordspono®). Die Herleitung der Patientenanzahl ist in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben.

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 beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien],

Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische 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 zur Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs wurden Quellen aus einer orientierenden Literaturrecherche entnommen. Dabei wurde in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) gesucht. Des Weiteren wurden Informationen zum Krankheitsbild sowie zur Therapie und Diagnostik aus deutschen und internationalen Leitlinien zur Behandlung des FL entnommen. Darüber hinaus wurden Informationen aus den Fachinformationen der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel entnommen.

Die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation des r/r FL erfolgte anhand der Daten aus dem Nutzendossier zu Zanubrutinib, basierend auf einer retrospektiven Krankenkassendatenanalyse, die von BeiGene Germany GmbH in Auftrag gegeben wurde. Weitere Daten zur deutschen Gesamtbevölkerung und deren prognostizierter Entwicklung wurden beim Statistischen Bundesamt (DESTATIS) recherchiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. (2021): Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 32(3):298-308.

2. Link BK, Day BM, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR, et al. (2019): Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol*; 184(4):660-3.
3. Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, Lee P, Koff JL, Flowers CR (2015): New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*; 15(5):531-44.
4. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project (1997): A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*; 89(11):3909-18.
5. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS (2015): Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol*; 90(9):790-5.
6. Gribben JG (2007): How I treat indolent lymphoma. *Blood*; 109(11):4617-26.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. (2016): The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*; 127(20):2375-90.
8. Dada R (2019): Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. *Eur J Haematol*; 103(3):152-63.
9. Kahl BS, Yang DT (2016): Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood*; 127(17):2055-63.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL. [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2023): Onkopedia-Leitlinien: Follikuläres Lymphom (Stand: April 2023). [Zugriff: 22.03.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
12. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2017): Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile.
13. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2023): Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile.
14. Roulland S, Kelly RS, Morgado E, Sungalee S, Solal-Celigny P, Colombat P, et al. (2014): t(14;18) Translocation: A predictive blood biomarker for follicular lymphoma. *J Clin Oncol*; 32(13):1347-55.

15. Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, de Roos AJ, Skibola CF, Boffetta P, et al. (2014): Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*; 2014(48):26-40.
16. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O (2009): Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol*; 146(1):91-4.
17. Hedstrom L, Graf L, Stewart CB, Rutter WJ, Phillips MA (1991): Modulation of enzyme specificity by site-directed mutagenesis. *Methods Enzymol*; 202:671-87.
18. Alavanja MC, Hofmann JN, Lynch CF, Hines CJ, Barry KH, Barker J, et al. (2014): Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. *PLoS One*; 9(10):e109332.
19. Diver WR, Patel AV, Thun MJ, Teras LR, Gapstur SM (2012): The association between cigarette smoking and non-Hodgkin lymphoid neoplasms in a large US cohort study. *Cancer Causes Control*; 23(8):1231-40.
20. Parker AS, Cerhan JR, Dick F, Kemp J, Habermann TM, Wallace RB, et al. (2000): Smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in a cohort of older women. *Leuk Lymphoma*; 37(3-4):341-9.
21. Schmidt C, Fingerle-Rowson G, Boehme A, Brendel K, Fischer R, Gonnermann M, et al. (2015): Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany: years 2006-2009. *Leuk Lymphoma*; 56(3):694-702.
22. Freedman A, Jacobsen E (2020): Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*; 95(3):316-27.
23. Kukreti V, Petersen PM, Pintilie M, Tsang R, Crump M, Gospodarowicz MK (2004): Extranodal Follicular Lymphoma - a Retrospective Review and Comparison with Localized Nodal Follicular Lymphoma. *Blood*; 104:1375-.
24. Ansell SM (2015): Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*; 90(8):1152-63.
25. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. (2014): Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*; 32(27):3059-67.
26. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. (2004): Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*; 104(5):1258-65.
27. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W (2006): The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*; 108(5):1504-8.
28. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. (2015): Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*; 33(23):2516-22.

29. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. (2020): Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*; 10(7):74.
30. Kanters S, Ball G, Kahl B, Wiesinger A, Limbrick-Oldfield EH, Sudhindra A, et al. (2023): Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥ 2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer*; 23(1):74.
31. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. (2019): Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*; 184(5):753-9.
32. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) (2024): Ordspono[®]; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: November 2024. [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_de.pdf.
33. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. (2003): Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*; 362(9383):516-22.
34. Northend M, Wilson W, Clifton-Hadley L, Rana Z, Martin T-L, Young M, et al. (2022): Long Term Follow-up of International Randomised Phase 3 Study of Rituximab Versus a Watch and Wait Approach for Patients with Asymptomatic, Low Tumour Burden Follicular Lymphoma Shows Rituximab Is Highly Effective at Delaying Time to New Treatment without Detrimental Impact Following Next Line of Therapy. *Blood*; 140(Supplement 1):1456-8.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Axicabtagen-Ciloleucel (D-889). [Zugriff: 02.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf.
36. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2023): tepkinly[®] 4 mg/0,8 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Roche Registration GmbH (2022): Lunsumio[®]; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Kite Pharma EU B.V. (2018): Yescarta[®]; Fachinformation. Stand: Juli 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Novartis Europharm Limited (2018): Kymriah[®] $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: März 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2025): Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) B-Cell Lymphomas, Version 2.2025 - February 10, 2025. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Epcoritamab (D-1106). [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2025-02-26_Wortprotokoll_Epcoritamab_D-1106.pdf.

- [ba.de/downloads/91-1031-1128/2025-01-27_Wortprotokoll_Epcoritamab_D-1106.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1128/2025-01-27_Wortprotokoll_Epcoritamab_D-1106.pdf).
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Zanubrutinib (D-1002). [Zugriff: 30.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1039/2024-04-22_Wortprotokoll_Zanubrutinib_D-1002.pdf.
 43. Gilead Sciences Ireland UC (2014): Zydelig® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 44. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2024): Public assessment report Ordspono (EPAR), Procedure No. EMEA/H/C/006215/0000. [Zugriff: 27.11.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 45. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2024): Public assessment report Tepkinly (EPAR) - extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/005985/II/0001. [Zugriff: 27.02.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tepkiny-h-c-005985-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 46. European Medicines Agency (EMA) (2024): Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Minutes of the PRAC meeting 10-13 June 2024. [Zugriff: 04.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-june-2024_en.pdf.
 47. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2023): FDA Investigating Serious Risk of T-cell Malignancy Following BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies. [Zugriff: 17.07.2024]. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-investigating-serious-risk-t-cell-malignancy-following-bcma-directed-or-cd19-directed-autologous>.
 48. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2024): Information für medizinische Fachkreise: CAR-T-ZELL-THERAPIE. Signalbewertungsverfahren zu CAR-T-Zell-Therapien gestartet. [Zugriff: 17.07.2024]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/240126-signalverfahren-prac-car-t-zellen.pdf?__blob=publicationFile&v=5.
 49. BeiGene Germany GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Zanubrutinib (Brukinsa®) - Modul 3A. [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7290/2023_12_08_Modul3A_Zanubrutinib.pdf.
 50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab). [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6637/2024-06-06_AM-RL_XII-XIIa_Zanubrutinib_D-1002.pdf.
 51. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021): Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021.

Ergebnisse der GKV-Statistik KM 1/13. 2021. . [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf.

52. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2025): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021); verwendete Variante: BEV-VARIANTE-02 (Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und des Wanderungssaldos). [Zugriff: 11.03.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/6de58694>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-8: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odronextamab (Ordspono®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	<u>Zyklus 1</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 21-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2 – 4</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus <u>Erhaltungstherapie:</u> Alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen*	1,0 Zyklus 3,0 Zyklen 17,3 – 19,6 Zyklen	6 3 1	32,3 – 34,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Einmalige Infusion	1,0 (einmalige Infusion)	1	1
Tisagenlecleucel (Kymriah®)		Einmalige Infusion	1,0 (einmalige Infusion)	1	1
Mosunetuzumab (Lunsumio®)		<u>Zyklus 1</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2 – 8</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>Zyklus 9 – 17</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8,0 Zyklen – 17,0 Zyklen 	3 1 1	10 – 19
Epcoritamab (Tepkinly®)		<u>Zyklus 1</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	1,0 Zyklus	4	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		<u>Zyklus 2 & 3</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	2,0 Zyklen	4	8
		<u>Zyklus 4 – 9</u> Tag 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	6,0 Zyklen	2	12
		<u>Ab Zyklus 10</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4,0 Zyklen	1	4
Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab					
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Kontinuierlich 1 x oder 2 x täglich	365	1	365
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		<u>Induktionstherapie:</u> <u>Zyklus 1</u> Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	3	1	3
		<u>Zyklus 2 – 6</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	5	1	5
		<u>Erhaltungstherapie:</u> Einmal alle 56 Tage	3 – 4	1	3 – 4

FL: follikuläres Lymphom; r/r: refraktär oder rezidiert

Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.

* Für Patienten, die 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie mit Odronextamab gezeigt haben, wird gemäß Fachinformation die Erhaltungstherapie von der Verabreichung alle 2 Wochen auf eine Verabreichung der gleichen Erhaltungsdosis alle 4 Wochen umgestellt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vorbetrachtung

Ist nach Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert. Analog zum Vorgehen des G-BA in seinen Bewertungen im Anwendungsgebiet FL wird im Folgenden für die Berechnung der Jahrestherapiekosten für alle Arzneimittel das erste Therapiejahr (365 Tage) zugrunde gelegt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels Odronextamab (Ordspono®) in Tabelle 3-8 wurden der Fachinformation von Ordspono® entnommen [1].

Odronextamab (Ordspono®) wird zur Behandlung des r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien eingesetzt. Gemäß Fachinformation wird Odronextamab anfänglich in vier Zyklen mit einer Zykluslänge von jeweils 21 Tagen verabreicht. In Zyklus 1 wird Odronextamab an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 verabreicht. In Zyklus 2 bis 4 wird Odronextamab an den Tagen 1, 8 und 15 verabreicht. In der Erhaltungsphase, die eine Woche nach Ende von Zyklus 4 beginnt, erfolgt die Gabe von Odronextamab alle 2 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität.

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich folglich 6 Behandlungen für Zyklus 1 und je 3 Behandlungen für Zyklus 2 bis 4. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt 1 Tag. Somit ergeben sich insgesamt 15 Behandlungstage mit Odronextamab in den vier initialen Zyklen (= 6 Behandlungen in Zyklus 1 $\times$ 1 Tag Behandlungsdauer je Behandlung + 3 Behandlungen in Zyklus 2 bis 4 $\times$ 1 Tag Behandlungsdauer je Behandlung = 6 Behandlungstage + 3 $\times$ 3 Behandlungstage).

In der Erhaltungsphase ergeben sich 19,6 Behandlungstage mit Odronextamab pro Jahr (365 Tage - 91 Tage = 274 Tage. $274 \text{ Tage} \times 1 \text{ Behandlung} / 14 \text{ Tage} = 19,6 \text{ Behandlungen}$ mit je 1 Tag Behandlungsdauer).

Für das erste Therapiejahr ergeben sich somit insgesamt 34,6 Behandlungstage.

Mögliche Umstellung der Erhaltungstherapie auf Verabreichung alle 4 Wochen

Für Patienten, die 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie gezeigt haben, wird gemäß Fachinformation die Erhaltungstherapie von der oben beschriebenen Verabreichung alle 2 Wochen auf eine Verabreichung der gleichen Erhaltungsdosis alle 4 Wochen umgestellt. Hierdurch verringert sich die Anzahl der Behandlungen pro Jahr und entsprechend die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich wie oben angegeben 6 Behandlungen für Zyklus 1 und je 3 Behandlungen für Zyklus 2 bis 4. Es resultieren 15 Behandlungen mit je 1 Tag Behandlungsdauer (15 Behandlungstage).

In der Erhaltungsphase ergeben sich – unter der Annahme, dass das vollständige Ansprechen mit Ende des ersten regulären Behandlungszyklus (d. h. mit Abschluss von Zyklus 2) erreicht wurde – abweichend von der obigen Angabe 17,3 Behandlungstage mit Odronextamab pro Jahr. Diese setzen sich zusammen aus 15 Behandlungen bei Applikation alle 14 Tage mit je 1 Tag Behandlungsdauer plus – nach 9-monatigem Anhalten des vollständigen Ansprechens – 2,3 Behandlungen bei Applikation alle 28 Tage mit je 1 Tag Behandlungsdauer ($365 \text{ Tage} - 91 \text{ Tage} = 274 \text{ Tage}$. $274 \text{ Tage} - 15 \text{ Behandlungen bei Applikation alle 14 Tage} = 64 \text{ Tage}$. $64 \text{ Tage} / 28 \text{ Tage} = 2,3 \text{ Behandlungen mit je 1 Tag Behandlungsdauer}$).

Zusammengefasst ergeben sich insgesamt 32,3 Behandlungstage (15 Behandlungstage aus Zyklus 1 bis 4 + 15 Behandlungstage in der Erhaltungsphase bei einer Gabe alle 14 Tage und 2,3 Behandlungstage bei einer Gabe alle 28 Tage) für das erste Therapiejahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 3.1 erläutert, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Regeneron eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Axicabtagen ciloleucel (ab der vierten Therapielinie), Tisagenlecleucel, Mosunetuzumab, Epcoritamab und Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.

Die nachfolgenden Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Tabelle 3-8 wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [2-6].

Axicabtagen ciloleucel

Gemäß Fachinformation wird Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®) autolog angewendet. Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem Infusionsbeutel [2].

Für das erste Therapiejahr ergibt sich somit 1 Behandlung (1 Behandlungstag).

Tisagenlecleucel

Gemäß Fachinformation wird Tisagenlecleucel (Kymriah®) ausschließlich autolog angewendet. Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n) [3].

Für das erste Therapiejahr ergibt sich somit 1 Behandlung (1 Behandlungstag).

Mosunetuzumab

Gemäß Fachinformation wird Mosunetuzumab in Zyklen mit einer Zykluslänge von 21 Tagen verabreicht [4]. Dabei soll Mosunetuzumab über 8 Zyklen verabreicht werden, es sei denn, bei den Patienten kommt es zu inakzeptabler Toxizität oder Krankheitsprogression. Patienten, die nach der Behandlung mit 8 Zyklen von Mosunetuzumab ein partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung erreichen, sollen 9 weitere Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) verabreicht werden, es sei denn, es kommt zu inakzeptabler Toxizität oder

Krankheitsprogression. Somit ergibt sich eine Spanne von 8 bis 17 Zyklen. Das entspricht 8 bis 17 Behandlungen im ersten Therapiejahr.

In Zyklus 1 findet die Behandlung mit Mosunetuzumab an den Tagen 1, 8 und 15 statt. Die Behandlungsdauer je Behandlung beträgt 1 Tag. Somit ergeben sich 3 Behandlungstage mit Mosunetuzumab in Zyklus 1. In Zyklus 2 wird Mosunetuzumab an Tag 1 verabreicht. In Zyklus 2 ergibt sich somit 1 Behandlung. In Zyklus 3 und in allen weiteren Zyklen wird Mosunetuzumab an Tag 1 verabreicht. In Zyklus 3 bis 8 ergeben sich 6 Behandlungen. In Zyklus 3 bis 17 ergeben sich 15 Behandlungen.

Somit ergeben sich im ersten Therapiejahr für die untere Spanne 10 Behandlungstage (= 3 Behandlungstage in Zyklus 1 + 1 Behandlungstag in Zyklus 2 + 6 Behandlungen in Zyklus 3 bis 8 $\times$ 1 Tag Behandlungsdauer je Behandlung). Für die obere Spanne ergeben sich 19 Behandlungstage (= 3 Behandlungstage in Zyklus 1 + 1 Behandlung in Zyklus 2 $\times$ 1 Tag Behandlungsdauer je Behandlung + 15 Behandlungen in Zyklus 3 bis 17 $\times$ 1 Tag Behandlungsdauer je Behandlung) mit Mosunetuzumab.

Epcoritamab

Gemäß Fachinformation wird Epcoritamab (Tepkinly®) in Zyklen mit einer Zykluslänge von 28 Tagen verabreicht [6].

Im ersten Therapiezyklus wird Epcoritamab an den Tagen 1, 8, 15 und 22 gegeben. In Zyklus 2 und 3 wird Epcoritamab auch einmal wöchentlich (an den Tagen 1, 8, 15 und 22) gegeben, ab Zyklus 4 erfolgt die Gabe alle zwei Wochen (an Tag 1 und 15) und ab Zyklus 10 einmal pro Behandlungszyklus (an Tag 1).

Bei insgesamt 13 Behandlungszyklen (= 365 Tage / 28 Tage pro Zyklus) ergeben sich im ersten Therapiejahr 28 Behandlungen (= 3 Zyklen $\times$ 4 Behandlungen + 6 Zyklen $\times$ 2 Behandlungen + 4 Zyklen $\times$ 1 Behandlung).

Folglich ergeben sich bei einer Behandlungsdauer von je einem Tag pro Behandlung im ersten Therapiejahr 28 Behandlungstage.

Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Zanubrutinib

Gemäß Fachinformation wird Zanubrutinib täglich verabreicht [5]. Innerhalb des ersten Therapiejahres werden bei einmal bzw. zweimal täglicher Gabe von Zanubrutinib 365 Behandlungstage mit einer Behandlungsdauer von einem Tag zugrunde gelegt. Somit ergeben sich 365 Behandlungstage (= 365 Tage $\times$ 1 Tag Behandlungsdauer je Behandlung) für das erste Therapiejahr.

Obinutuzumab

Die empfohlene Verabreichung gemäß Fachinformation von Obinutuzumab im Rahmen der Induktionstherapie erfolgt an Tag 1, 8 und 15 im ersten 28-Tage-Zyklus [5, 7]. In den weiteren

Zyklen 2 bis 6 erfolgt die Gabe von Obinutuzumab jeweils an Tag 1. Patienten, die auf eine Induktionstherapie vollständig oder partiell ansprechen, erhalten weiterhin Obinutuzumab als Erhaltungstherapie einmal alle 56 Tage über einen Zeitraum von zwei Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression (je nachdem, was zuerst eintritt). Im ersten Behandlungsjahr wird somit für die Induktionstherapie von 6 Behandlungszyklen ausgegangen. Für die Erhaltungstherapie wird, je nachdem, zu welchem Zeitpunkt die Erhaltungstherapie begonnen wird, von 3 bis 4 Behandlungszyklen ausgegangen [7]. Es ergeben sich im ersten Therapiejahr 8 Behandlungstage für die Induktionstherapie (3 Behandlungstage in Zyklus 1 + 5 Behandlungstage je Zyklus für Zyklen 2 bis 6) und 3 bis 4 Behandlungstage für die Erhaltungstherapie. Für das erste Therapiejahr ergeben sich somit 11 bis 12 Behandlungstage.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Odronextamab (Ordspono®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	32,3 – 34,6	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 0,2 mg (1 DSF à 2 mg)	3.512,70 mg – 3.880,70 mg (14 DSF à 2 mg + 43,6 DSF à 80 mg bis 14 DSF à 2 mg + 48,2 DSF à 80 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Tag 2: 0,5 mg (1 DSF à 2 mg) Tag 8 & 9: 2 mg (jeweils 1 DSF à 2 mg) Tag 15 & 16: 10 mg (jeweils 5 DSF à 2 mg) <u>Zyklus 2 – 4</u> Tag 1, 8 & 15: 80 mg (1 DSF à 80 mg) <u>Erhaltungstherapie:</u> Alle 2 Wochen: 160 mg (jeweils 2 DSF à 80 mg) bzw. alle 4 Wochen*: 160 mg (jeweils 2 DSF à 80 mg)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	1	1 Infusionsbeutel ^(a)	1 Infusionsbeutel ^(a)
Tisagenlecleucel (Kymriah®)		1	1 oder mehrere Infusionsbeutel ^(b)	1 oder mehrere Infusionsbeutel ^(b)
Mosunetuzumab (Lunsumio®)		10 – 19	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 1 mg (1 DSF à 1 mg) Tag 8: 2 mg (2 DSF à 1 mg) Tag 15: 60 mg (2 DSF à 30 mg) <u>Zyklus 2</u> Tag 1: 60 mg (2 DSF à 30 mg)	303 – 573 mg (3 DSF à 1 mg + 10 DSF à 30 mg bis 3 DSF à 1 mg + 19 DSF à 30 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<u>Zyklus 3 – 8</u> Tag 1: 30 mg (1 DSF à 30 mg) <u>Zyklus 9 – 17</u> Tag 1: 30 mg (1 DSF à 30 mg)	
Epcoritamab (Tepkinly®)		28	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 0,16 mg (1 DSF à 4 mg) Tag 8: 0,8 mg (1 DSF à 4 mg) Tag 15: 3 mg (1 DSF à 4 mg) Tag 22: 48 mg (1 DSF à 48 mg) <u>Zyklus 2 & 3</u> Wöchentlich 48 mg (jeweils 1 DSF à 48 mg) <u>Zyklus 4 – 9</u> Alle 2 Wochen 48 mg (1 DSF à 48 mg) <u>Ab Zyklus 10</u> Einmal pro Zyklus 48 mg (jeweils 1 DSF à 48 mg)	1.203,96 mg (3 DSF à 4 mg + 25 DSF à 48 mg)
Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	365	320 mg 1 x täglich (4 HKP à 80 mg) oder 160 mg 2 x täglich (4 HKP à 80 mg)	116.800 mg (1.460 HKP à 80 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		11 – 12	1.000 mg (1 DSF à 1.000 mg)	11.000 mg – 12.000 mg (11 DSF à 1.000 mg – 12 DSF à 1.000 mg)
DSF: Durchstechflasche; FL: follikuläres Lymphom; HKP: Hartkapsel; KG: Körpergewicht r/r: refraktär oder rezidiert (a) Laut Fachinformation beträgt die Dosierung von Axicabtagen ciloleucel 2×10^6 CAR-positive, lebensfähige Anti-CD19-T-Zellen pro kg KG (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg KG), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion [2]. (b) Laut Fachinformation beträgt die Dosierung von Tisagenlecleucel $0,6 - 6 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T Zellen [3]. * Für Patienten, die 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie mit Odronextamab gezeigt haben, wird gemäß Fachinformation die Erhaltungstherapie von der Verabreichung alle 2 Wochen auf eine Verabreichung der gleichen Erhaltungsdosis alle 4 Wochen umgestellt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient notwendigen Angaben in Tabelle 3-9, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Präparate, basieren auf den entsprechenden Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr [2-6]. Der Jahresverbrauch pro Patient wird in Milligramm und Anzahl an Durchstechflaschen (DSF), Hartkapseln (HKP) oder Infusionsbeutel angegeben. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Dosis von Odronextamab beträgt gemäß Fachinformation an Tag 1 von Zyklus 1 0,2 mg, an Tag 2 0,5 mg, an Tag 8 und 9 je 2 mg, an Tag 15 und 16 je 10 mg [1]. Um den Verbrauch in Zyklus 1 zu decken wurden 4 DSF à 2 mg und zweimal 5 DSF à 2 mg angesetzt (insgesamt 14 DSF à 2 mg).

In den Zyklen 2 bis 4 beträgt die Dosierung an Tag 1, 8 und 15 jeweils 80 mg. Dazu wird jeweils 1 DSF à 80 mg benötigt.

In der Erhaltungsphase beträgt die Dosierung 160 mg alle 2 Wochen. Dazu werden jeweils 2 DSF à 80 mg benötigt.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch im ersten Jahr 3.880,70 mg ($= 1 \text{ Gabe} \times 0,2 \text{ mg} + 1 \text{ Gabe} \times 0,5 \text{ mg} + 2 \text{ Gaben} \times 2 \text{ mg} + 2 \text{ Gaben} \times 10 \text{ mg} + 9 \text{ Gaben} \times 80 \text{ mg} + 19,6 \text{ Gaben} \times 160 \text{ mg}$). Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 14 DSF à 2 mg und 48,2 DSF à 80 mg ($= 4 \text{ Gaben} \times 1 \text{ DSF à 2 mg} + 2 \text{ Gaben} \times 5 \text{ DSF à 2 mg} + 9 \text{ Gaben} \times 1 \text{ DSF à 80 mg} + 19,6 \text{ Gaben} \times 2 \text{ DSF à 80 mg}$).

Mögliche Umstellung der Erhaltungstherapie auf Verabreichung alle 4 Wochen

Für Patienten, die 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie gezeigt haben, wird gemäß Fachinformation die Erhaltungstherapie von der obigen Verabreichung alle 2 Wochen auf eine Verabreichung der gleichen Erhaltungsdosis alle 4 Wochen umgestellt. Hierdurch verringern sich sowohl die Anzahl der Behandlungen pro Jahr und entsprechend die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr als auch der Gesamtverbrauch pro Jahr.

Der Verbrauch in Zyklus 1 ist analog zur obigen Darstellung (14 DSF à 2 mg). Auch in den Zyklen 2 bis 4 beträgt die Dosierung weiterhin an Tag 1, 8 und 15 jeweils 80 mg. Dazu wird jeweils 1 DSF à 80 mg benötigt. In der Erhaltungsphase beträgt die Dosierung auch weiterhin 160 mg alle 2 bzw. 4 Wochen. Dazu werden jeweils 2 DSF à 80 mg benötigt.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch im ersten Jahr – unter der Annahme, dass das vollständige Ansprechen mit Ende des ersten regulären Behandlungszyklus (d. h. mit Abschluss von Zyklus 2) erreicht wurde – 3.512,70 mg ($= 1 \text{ Gabe} \times 0,2 \text{ mg} + 1 \text{ Gabe} \times 0,5 \text{ mg} + 2 \text{ Gaben} \times 2 \text{ mg} + 2 \text{ Gaben} \times 10 \text{ mg} + 9 \text{ Gaben} \times 80 \text{ mg} + 17,3 \text{ Gaben} \times 160 \text{ mg}$). Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 14 DSF à 2 mg und 43,6 DSF à 80 mg ($= 4 \text{ Gaben} \times 1 \text{ DSF à 2 mg} + 2 \text{ Gaben} \times 5 \text{ DSF à 2 mg} + 9 \text{ Gaben} \times 1 \text{ DSF à 80 mg} + 17,3 \text{ Gaben} \times 2 \text{ DSF à 80 mg}$).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Axicabtagen ciloleucel

Die Behandlung mit Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®) erfolgt als patientenindividuelle Einmalgabe. Die Zieldosis beträgt 2×10^6 CAR-positive, lebensfähige Anti-CD19-T-Zellen pro Kilogramm (kg) Körpergewicht mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen. Dazu wird 1 Infusionsbeutel infundiert.

Tisagenlecleucel

Die Behandlung mit Tisagenlecleucel (Kymriah®) erfolgt als patientenindividuelle Einmalgabe. Es werden dabei gewichtsunabhängig $0,6 - 6 \times 10^8$ CAR-positive, lebensfähige T-Zellen (1 oder mehrere Infusionsbeutel) infundiert.

Mosunetuzumab

In Zyklus 1 beträgt die Dosierung von Mosunetuzumab (Lunsumio®) 1 mg an Tag 1, 2 mg an Tag 8 und 60 mg an Tag 15. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 3 DSF Mosunetuzumab à 1 mg und 2 DSF Mosunetuzumab à 30 mg.

In Zyklus 2 beträgt die Dosierung von Mosunetuzumab 60 mg an Tag 1. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 2 DSF Mosunetuzumab à 30 mg.

Ab Zyklus 3 beträgt die Dosierung 30 mg an Tag 1 eines jeden folgenden Zyklus. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 1 DSF Mosunetuzumab à 30 mg.

Bezogen auf das erste Therapiejahr beträgt der minimale Gesamtverbrauch bei 8 Zyklen 303 mg ($= 1 \text{ Gabe} \times 1 \text{ mg} + 1 \text{ Gabe} \times 2 \text{ mg} + 2 \text{ Gaben} \times 60 \text{ mg} + 6 \text{ Gaben} \times 30 \text{ mg}$). Dies entspricht 3 DSF à 1 mg und 10 DSF à 30 mg ($= 1 \text{ Gabe} \times 1 \text{ DSF à 1 mg} + 1 \text{ Gabe} \times 2 \text{ DSF à 1 mg} + 2 \text{ Gaben} \times 2 \text{ DSF à 30 mg} + 6 \text{ Gaben} \times 1 \text{ DSF à 30 mg}$).

Bezogen auf das erste Therapiejahr beträgt der maximale Gesamtverbrauch bei 17 Zyklen 573 mg ($= 1 \text{ Gabe} \times 1 \text{ mg} + 1 \text{ Gabe} \times 2 \text{ mg} + 2 \text{ Gaben} \times 60 \text{ mg} + 15 \text{ Gaben} \times 30 \text{ mg}$). Dies entspricht 3 DSF à 1 mg und 19 DSF à 30 mg ($= 1 \text{ Gabe} \times 1 \text{ DSF à 1 mg} + 1 \text{ Gabe} \times 2 \text{ DSF à 1 mg} + 2 \text{ Gaben} \times 2 \text{ DSF à 30 mg} + 15 \text{ Gaben} \times 1 \text{ DSF à 30 mg}$).

Insgesamt ergibt sich im ersten Therapiejahr ein Verbrauch von 303 – 573 mg (entspricht 3 DSF à 1 mg + 10 DSF à 30 mg bis 3 DSF à 1 mg + 19 DSF à 30 mg).

Epcoritamab

In Zyklus 1 beträgt die Dosierung von Epcoritamab (Tepkinly®) 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8, 3 mg an Tag 15 und 48 mg an Tag 22. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 3 DSF à 4 mg und 1 DSF à 48 mg.

Ab Zyklus 2 beträgt die Dosierung durchgehend 48 mg.

In Zyklus 2 und 3 wird Epcoritamab wöchentlich, in Zyklus 4 bis 9 alle zwei Wochen und ab Zyklus 10 alle vier Wochen verabreicht. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von jeweils 1 DSF à 48 mg.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch 1.203,96 mg ($= 1 \text{ Gabe} \times 0,16 \text{ mg} + 1 \text{ Gabe} \times 0,8 \text{ mg} + 1 \text{ Gabe} \times 3 \text{ mg} + 25 \text{ Gaben} \times 48 \text{ mg}$). Dies entspricht 3 DSF à 4 mg und 25 DSF à 48 mg ($= 3 \text{ Gaben} \times 1 \text{ DSF à 4 mg} + 25 \text{ Gaben} \times 1 \text{ DSF à 48 mg}$).

Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab**Zanubrutinib**

Zanubrutinib wird gemäß Fachinformation einmal täglich verabreicht. Die empfohlene Gesamttagesdosis beträgt 320 mg. Die Gesamttagesdosis kann entweder einmal täglich (4 HKP

à 80 mg) oder, aufgeteilt auf 2 Dosen von 160 mg, zweimal täglich (2×2 HKP à 80 mg) verabreicht werden.

Insgesamt ergibt sich im ersten Therapiejahr ein Verbrauch von 116.800 mg (entspricht 1.460 HKP à 80 mg).

Obinutuzumab

Die Gabe von Obinutuzumab erfolgt in Zyklen. Die empfohlene Dosis von Obinutuzumab beträgt 1.000 mg intravenös pro Gabe. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 1 DSF Obinutuzumab à 1.000 mg.

In der Induktionsphase erfolgen 8 Gaben à 1.000 mg (3 Behandlungstage in Zyklus 1 + 5 Behandlungstage je Zyklus für Zyklen 2 bis 6). Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 8 DSF Obinutuzumab à 1.000 mg. In der Erhaltungstherapie erfolgen, je nachdem wann mit der ersten Gabe der Obinutuzumab-Erhaltungstherapie begonnen wird, 3 oder 4 Gaben (= 3 Gaben $\times$ 1.000 mg bis 4 Gaben $\times$ 1.000 mg). Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 3 bis 4 DSF Obinutuzumab à 1.000 mg.

Insgesamt werden für das erste Therapiejahr 11 bis 12 DSF à 1.000 mg Obinutuzumab benötigt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Odronextamab (Ordspono®)	Ordspono 2 mg Infusionslösung 1 St PZN: 19481841 AVP: 113,41 €	105,99 € [1,77 € ^a ; 5,65 € ^b]
	Ordspono 80 mg Infusionslösung 1 St PZN: 19481858 AVP: 4.016,67 €	3.788,80 € [1,77 € ^a ; 226,10 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Axicabtagen-ciloleucel (Yescarta®)	YESCARTA 40-200 Mio. Zellen Infusionsdispersion 1 St PZN: 16230191 Krankenhauseinkaufspreis: 230.621,00 €	230.621,00 €
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	KYMRIAH 1,2-600 Mio. Zellen Infusionsdispersion 1 St PZN: 14188467 Krankenhauseinkaufspreis: 239.000,00 €	239.000,00 €
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	LUNSUMIO 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St 1 mg PZN: 17611593 AVP: 275,87 €	259,45 € [1,77 € ^a ; 14,65 € ^b]
	LUNSUMIO 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St 30 mg PZN: 17617029 AVP: 7.751,61 €	7.310,44 € [1,77 € ^a ; 439,40 € ^b]
Epcoritamab (Tepkinly®)	TEPKINLY 4 mg/0,8 ml Konz.z.Her.e.Injek.-Lsg.Dsfl. 1 St 4 mg PZN: 18468235 AVP: 559,35 €	527,24 € [1,77 € ^a ; 30,34 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	TEPKINLY 48 mg Injektionslösung Dsfl. 1 St 48 mg PZN: 18468206 AVP: 6.433,14 €	6.067,26 € [1,77 € ^{a)} ; 364,11 € ^{b)}]
Zanubrutinib (Brukinsa [®])	BRUKINSA 80 mg Hartkapseln 120 St 80 mg PZN: 17507588 AVP: 5.534,08 €	5.532,31 € [1,77 € ^{a)}]
Obinutuzumab (Gazyvaro [®])	GAZYVARO 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat 1 St 1000 mg PZN: 10048686 AVP: 2.649,25 €	2.499,47 € [1,77 € ^{a)} ; 148,01 € ^{b)}]
AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück Stand Lauer-Taxe: 01.08.2025 (Angaben zu Odronextamab) bzw. 01.06.2025 (Angaben zur zVT) ^{a)} Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V ^{b)} Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V		

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

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Tabelle 3-10 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) auf Apothekenverkaufsebene (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-10 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum Stand 01.06.2025 (Angaben zur zVT) bzw. zum 01.08.2025 (Angaben zu Odronextamab) entnommen. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel)

Die aufgeführten Abschläge wurden, wenn zutreffend, sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden Originalpackungen, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind, mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße

berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb sind oder (re-)importiert wurden, wurden nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Packungen, die laut Fachinformation für das Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Mit den Preisen aus Tabelle 3-10 wurden alle nachstehenden Kalkulationen durchgeführt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Odronextamab (Ordspono®)

Ordspono® 2 mg Infusionslösung

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) beträgt 80,75 € für eine Packung mit 1 Durchstechflasche à 2 mg. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 113,41 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\cong 5,65$ €) auf den ApU ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 105,99 € ($= 113,41$ € - 1,77 € - 5,65 €).

Ordspono® 80 mg Infusionslösung

Der ApU beträgt 3.230,00 € für eine Packung mit 1 Durchstechflasche à 80 mg. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 4.016,67 € auf Basis der AMPreisV. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\cong 226,10$ €) auf den ApU ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 3.788,80 € ($= 4.016,67$ € - 1,77 € - 226,10 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)

YESCARTA 40-200 Mio. Zellen Infusionsdispersion

Gemäß Lauer-Taxe wird Axicabtagen ciloleucel nicht über den Großhandel vertrieben, somit fällt kein Großhandelszuschlag an. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, fallen für Axicabtagen ciloleucel nicht an. Weiterhin ist Axicabtagen ciloleucel gemäß Lauer-Taxe von der Mehrwertsteuer befreit. Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher gemäß den Angaben der Lauer-Taxe der Klinik-Einkaufspreis in Höhe von 230.621,00 € herangezogen.

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

KYMRIAH 1,2-600 Mio. Zellen Infusionsdispersion

Gemäß Lauer-Taxe wird Tisagenlecleucel nicht über den Großhandel vertrieben, somit fällt kein Großhandelszuschlag an. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und

130a SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, fallen für Tisagenlecleucel nicht an. Weiterhin ist Tisagenlecleucel gemäß Lauer-Taxe von der Mehrwertsteuer befreit. Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe der Klinik-Einkaufspreis in Höhe von 239.000,00 € herangezogen.

Mosunetuzumab (Lunsumio®)

LUNSUMIO 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Der ApU gemäß § 78 (3a) Satz 1 AMG beträgt 209,24 € für eine Packung mit 1 DSF à 1 mg. Der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 275,87 € auf Basis der AMPPreisV. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\triangleq 14,65$ €) auf den ApU ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 259,45 € ($= 275,87$ € - 1,77 € - 14,65 €).

LUNSUMIO 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Der ApU gemäß § 78 (3a) Satz 1 AMG beträgt 6.277,20 € für eine Packung mit 1 DSF à 30 mg. Der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 7.751,61 € auf Basis der AMPPreisV. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\triangleq 439,40$ €) auf den ApU ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 7.310,44 € ($= 7.751,61$ € - 1,77 € - 439,40 €).

Epcoritamab (Tepkinly®)

Tepkinly® 4 mg Infusionslösung

Der ApU gemäß § 78 (3a) Satz 1 AMG beträgt 433,46 € für eine Packung mit 1 DSF à 4 mg. Der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 559,35 € auf Basis der AMPPreisV. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\triangleq 30,34$ €) auf den ApU ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 527,24 € ($= 559,35$ € - 1,77 € - 30,34 €).

Tepkinly® 48 mg Infusionslösung

Der ApU gemäß § 78 (3a) Satz 1 AMG beträgt 5.201,51 € für eine Packung mit 1 DSF à 48 mg. Der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 6.433,14 € auf Basis der AMPPreisV. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\triangleq 364,11$ €) auf den ApU

ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 6.067,26 € (= 6.433,14 € - 1,77 € - 364,11 €).

Zanubrutinib (Brukinsa®)

BRUKINSA 80 mg Hartkapseln

Der ApU gemäß § 78 (3a) Satz 1 AMG beträgt 4.468,00 € für eine Packung mit 120 HKP à 80 mg. Der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 5.534,08 € auf Basis der AMPPreisV. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von derzeit 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 5.532,31 € (= 5.534,08 € - 1,77 €).

Obinutuzumab (Gazyvaro®)

GAZYVARO 1.000 mg Infusionslösungskonzentrat

Der ApU gemäß § 78 (3a) Satz 1 AMG beträgt 2.114,38 € für eine Packung mit 1 DSF à 1.000 mg. Der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 2.649,25 € auf Basis der AMPPreisV. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % ($\triangleq$ 148,01 €) auf den ApU ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 2.499,47 € (= 2.649,25 € - 1,77 € - 148,01 €).

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-11 die Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-9 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-10 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresverbrauch in Packungen. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (DSF, Infusionsbeutel oder HKP) pro Packung. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren.

Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^(a)	Jahresverbrauch pro Patient in Packungen ^(b)	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^(c)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Odronextamab (Ordspono®)	Ordspono 2 mg Infusionslösung 1 St PZN: 19481841 AVP: 113,41 €	105,99 €	14	1.483,86 €
	Ordspono 80 mg Infusionslösung 1 St PZN: 19481858 AVP: 4.016,67 €	3.788,80 €	43,6* – 48,2	165.191,68 €* – 182.620,16 €
	Summe Arzneimittelkosten Odronextamab:			166.675,54 €* – 184.104,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	YESCARTA 40-200 Mio. Zellen Infusionsdispersion 1 St PZN: 16230191 Krankenhauseinkaufspreis: 230.621,00 €	230.621,00 €	1	230.621,00 €
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	KYMRIAH 1,2-600 Mio. Zellen Infusionsdispersion 1 St PZN: 14188467 Krankenhauseinkaufspreis: 239.000,00 €	239.000,00 €	1	239.000,00 €
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	LUNSUMIO 1 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St 1 mg PZN: 17611593 AVP: 275,87 €	259,45 €	3	778,35 €
	LUNSUMIO 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St 30 mg PZN: 17617029 AVP: 7.751,61 €	7.310,44 €	10 – 19	73.104,40 € – 138.898,36 €
	Summe Arzneimittelkosten Mosunetuzumab			73.882,75 € – 139.676,71 €

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^(a)	Jahresverbrauch pro Patient in Packungen ^(b)	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^(c)
Epcoritamab (Tepkinly®)	TEPKINLY 4 mg/0,8 ml Konz.z.Her.e.Injek.-Lsg.Dsfl. 1 St 4 mg PZN: 18468235 AVP: 559,35 €	527,24 €	3	1.581,72 €
	TEPKINLY 48 mg Injektionslösung Dsfl. 1 St 48 mg PZN: 18468206 AVP: 6.433,14 €	6.067,26 €	25	151,681,50 €
	Summe Arzneimittelkosten Epcoritamab:			153.263,22 €
Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	BRUKINSA 80 mg Hartkapseln 120 St 80 mg PZN: 17507588 AVP: 5.534,08 €	5.532,31 €	12,2	67.309,77 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	GAZYVARO 1.000 mg Infusionslösungs-konzentrat 1 St 1000 mg PZN: 10048686 AVP: 2.649,25 €	2.499,47 €	11 – 12	27.494,17 € – 29.993,64 €
	Summe Arzneimittelkosten Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab:			94.803,94 € – 97.303,41 €
AVP: Apothekenverkaufspreis; DSF: Durchstechflasche; PZN: Pharmazentralnummer				
^(a) Vgl. Tabelle 3-10				
^(b) Vgl. Tabelle 3-9				
^(c) Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.				
* Für Patienten, die 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie mit Odronextamab gezeigt haben, wird gemäß Fachinformation die Erhaltungstherapie von der Verabreichung alle 2 Wochen auf eine Verabreichung der gleichen Erhaltungsdosis alle 4 Wochen umgestellt.				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß

Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: 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				
Odronextamab (Ordspono®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Prämedikation:		
		Dexamethason 10 mg (oral)	Zyklus 1: Tag 1, 8 und 15 Zyklus 2: Tag 1	4
		Dexamethason 20 mg (i. v.)	Zyklus 1: Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2: Tag 1	7
		Dexamethason 10 mg (i. v.)	Zyklus 2: Tag 8	1
		Diphenhydramin 25 mg (oral)	Zyklus 1: Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2: Tag 1 und 8	8
		Paracetamol 650 mg ^(a) – 1.000 mg (oral)	Zyklus 1: Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 Zyklus 2: Tag 1 und 8	8
		Postmedikation:		

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
		Dexamethason 10 mg (oral)	Zyklus 1: Tag 3, 10 und 17 Zyklus 2: Tag 2	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Axicabtagen-ciloleucel (Yescarta®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion:		
		Fludarabin 30 mg/m ² (i. v.)	Einmal an Tag 5, 4 und 3 vor der Infusion	3
		Cyclophosphamid 500 mg/m ² (i. v.)	Einmal an Tag 5, 4 und 3 vor der Infusion	3
		Screenings:		
		Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	Einmal vor Therapiebeginn	1
		Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (GOP: 32618)	Einmal vor Therapiebeginn	1
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	Einmal vor Therapiebeginn	1
Tisagenlecleucel (Kymriah®)		Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion:		
		Fludarabin 25 mg/m ² (i. v.)	Einmal an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor Therapiebeginn	3
		Cyclophosphamid 250 mg/m ² (i. v.)	Einmal an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor Therapiebeginn	3
		Screenings:		
		Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	Einmal vor Therapiebeginn	1
		Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (GOP: 32618)	Einmal vor Therapiebeginn	1
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	Einmal vor Therapiebeginn	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Mosunetuzumab (Lunsumio®)		Prämedikation:		
Epcoritamab (Tepkinly®)		Dexamethason 20 mg (i. v.)	Zyklus 1: Tag 1, 8 und 15 Zyklus 2: Tag 1	4
		Diphenhydramin 50 – 100 mg (oral)	Zyklus 1: Tag 1, 8 und 15 Zyklus 2: Tag 1	4
		Paracetamol 500 – 1.000 mg (oral)	Zyklus 1: Tag 1, 8 und 15 Zyklus 2: Tag 1	4
		Prämedikation:		
		Prednisolon 100 mg (oral)	Einmal vor und an 3 aufeinander folgenden Tagen nach jeder wöchentlichen Gabe von Epcoritamab im ersten Zyklus	16
		Diphenhydramin 50 mg (oral)	Einmal vor jeder wöchentlichen Gabe von Epcoritamab im ersten Zyklus	4
Paracetamol 650 mg ^(a) – 1.000 mg (oral)		Einmal vor jeder wöchentlichen Gabe von Epcoritamab im ersten Zyklus	4	
Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab				
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Screenings:		
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		HBV-Test: HBsAg Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP: 32781)	Einmal vor Therapiebeginn	1
		Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	Einmal vor Therapiebeginn	1
		Prämedikation:		
		Diphenhydramin 50 mg (oral)	Zyklus 1: Tag 1	1
Paracetamol 1.000 mg (oral)		Zyklus 1: Tag 1 Alle nachfolgenden Infusionen	11 – 12	

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
FL: follikuläres Lymphom; GOP: Gebührenordnungsposition; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i. v.: intravenös; r/r: rezidiert oder refraktär. ^(a) Da eine Dosis von 650 mg Paracetamol mit den gängigen Wirkstärken in Deutschland nicht erreichbar ist, werden die Kosten für die nächsthöhere Dosis, in diesem Fall 1.000 mg, berücksichtigt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-12 werden alle zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die im Rahmen der Behandlungen mit Odronextamab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Fachinformationen nötig sind, dargestellt. Im Folgenden werden diese GKV-Leistungen näher erläutert.

Es werden nur Kosten berücksichtigt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse / -besteck, Verabreichung der Infusion), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs/des Krankheitsverlaufs, Verabreichung der Infusion/Injektion und Leistungen ohne regelhafte Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen und ihren Kombinationspartnern, wie insbesondere die hämatologische, onkologische Zusatzpauschale sowie Leistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendung im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts oder der Körperoberfläche des Patienten werden für die weiteren Berechnungen des Verbrauchs pro Gabe ein Körpergewicht von 77,7 kg bzw. eine Körperoberfläche von 1,91 m², berechnet nach der Du Bois-Formel, zu Grunde gelegt [8].

Zu bewertendes Arzneimittel

Odronextamab

Gemäß Fachinformation müssen alle Patienten vor und nach der Behandlung mit Odronextamab in den ersten beiden Zyklen mit einer Prä- und Postmedikation behandelt werden.

Prämedikation mit Kortikosteroiden

Dexamethason 10 mg (oder Äquivalent) soll im ersten Zyklus an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 sowie im zweiten Zyklus an Tag 1, 12 bis 24 Stunden vor der Infusion mit Odronextamab oral verabreicht werden. Zudem soll an denselben Tagen 20 mg intravenöses Dexamethason 1 bis 3 Stunden vor der Infusion mit Odronextamab gegeben werden. Bei Odronextamab-Infusionen

an aufeinanderfolgenden Tagen soll die Gabe von oralem Dexamethason 10 mg (oder Äquivalent) jedoch an den Tagen 2, 9 und 16 ausgelassen werden, sodass im ersten Zyklus, aufgrund des Titrationsschemas, nur Gaben an den Tagen 1, 8 und 15 stattfinden. An Tag 8 des zweiten Zyklus soll 10 mg Dexamethason intravenös 1 bis 3 Stunden vor der Infusion gegeben werden.

Postmedikation mit Kortikosteroiden

Dexamethason 10 mg (oder Äquivalent) soll außerdem im ersten Zyklus an Tag 3, 10 und 17 sowie im zweiten Zyklus an Tag 2, 24 Stunden nach der Infusion mit Odronextamab oral verabreicht werden.

Prämedikation mit Antihistaminikum

Diphenhydramin 25 mg (oder Äquivalent) soll in dem ersten Zyklus an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16, sowie in dem zweiten Zyklus an Tag 1 und 8 oral 30 bis 60 Minuten vor der Infusion mit Odronextamab verabreicht werden.

Prämedikation mit Antipyretikum

Paracetamol soll in dem ersten Zyklus an Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 und in dem zweiten Zyklus an Tag 1 und 8 oral 30 bis 60 Minuten vor der Infusion mit Odronextamab verabreicht werden. Die Dosis soll dabei zwischen 650 mg und 1.000 mg liegen. Da eine Dosis von 650 mg mit den in Deutschland gängigen Packungen nicht erreichbar ist, wird stattdessen nur die obere Spanne mit 1.000 mg dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Axicabtagen ciloleucel

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Gemäß Fachinformation ist eine Vorbehandlung in Form einer konditionierenden Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Infusion von Axicabtagen ciloleucel notwendig. Das Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion besteht aus intravenös angewendetem Cyclophosphamid (500 mg/m²) und intravenös angewendetem Fludarabin (30 mg/m²). Hierfür werden der 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Axicabtagen ciloleucel empfohlen.

Screening auf HBV, HCV und HIV

Gemäß Fachinformation muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Axicabtagen ciloleucel ein Screening auf das Hepatitis-B-Virus (HBV), das Hepatitis-C-Virus (HCV) und das humane Immundefizienz-Virus (HIV) durchgeführt werden.

Tisagenlecleucel

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Gemäß Fachinformation ist eine Vorbehandlung in Form einer konditionierenden Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Infusion von Tisagenlecleucel notwendig. Das

Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion besteht aus Fludarabin (täglich 25 mg/m² intravenös) über 3 Tage und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/m² intravenös) über 3 Tage.

Screening auf HBV, HCV und HIV

Gemäß Fachinformation muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Tisagenlecleucel ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchgeführt werden.

Mosunetuzumab

Gemäß Fachinformation benötigen alle Patienten in den Zyklen 1 und 2 eine Prämedikation. In Zyklus 3 und allen folgenden Zyklen benötigen nur Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS (Zytokin-Freisetzungssyndrom (*Cytokine Release Syndrome*)) jeglichen Grades aufgetreten ist, eine Prämedikation. Daher wird hier nur die Prämedikation der Zyklen 1 und 2 dargestellt. Die Prämedikation besteht aus einem intravenösem Kortikosteroid, einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum.

Prämedikation mit Kortikosteroiden

Als intravenös zu applizierendes Kortikosteroid können laut Fachinformation entweder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon gegeben werden. Die Gabe des Kortikosteroid soll spätestens 1 Stunde vor der Mosunetuzumab-Infusion abgeschlossen sein. Da Dexamethason das kostengünstigere Kortikosteroid darstellt, wird dies zur Berechnung der zusätzlichen GKV-Kosten herangezogen.

Prämedikation mit Antihistaminikum

Das Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin, 50 bis 100 mg) kann intravenös oder oral verabreicht werden. Die Gabe des Antihistaminikums soll mindestens 30 Minuten vor der Mosunetuzumab-Infusion erfolgen.

Prämedikation mit Antipyretikum

Als Antipyretikum kann bspw. Paracetamol in einer Dosierung von 500 bis 1.000 mg oral eingenommen werden. Die Gabe des Antipyretikums soll mindestens 30 Minuten vor der Mosunetuzumab-Infusion erfolgen.

Epcoritamab

Gemäß Fachinformation sollen alle Patienten vor der Behandlung mit Epcoritamab im ersten Zyklus mit einer Prämedikation behandelt werden.

Prämedikation mit Kortikosteroiden

Patienten sollen 30 bis 120 Minuten vor der Behandlung und drei aufeinanderfolgende Tage nach der Gabe von Epcoritamab mit einem Kortikosteroid behandelt werden. Hierbei sind in der Fachinformation Prednisolon, oral oder i. v., mit einer Dosierung von 100 mg, Dexamethason, oral oder i. v., mit einer Dosierung von 15 mg, oder Äquivalent, genannt. Aus Wirtschaftlichkeitsgründen wird eine Behandlung mit Prednisolon anstelle von Dexamethason dargestellt.

Prämedikation mit Antihistaminikum

Patienten sollen 30 bis 120 Minuten vor der Gabe von Epcoritamab mit einem Antihistaminikum behandelt werden. Die Fachinformation nennt beispielhaft Diphenhydramin mit einer Dosierung von 50 mg. Da Diphenhydramin wirtschaftlicher ist als vergleichbare Antihistaminika, wie zum Beispiel Dimetinden, wird dieses für die Kosten der Prämedikation angesetzt.

Prämedikation mit oralem Antipyretikum

Patienten sollen 30 bis 120 Minuten vor der Gabe von Epcoritamab mit oralen Antipyretika behandelt werden. Die Fachinformation nennt beispielhaft Paracetamol mit einer Dosierung von 650 mg bis 1.000 mg. Da eine Dosis von 650 mg mit den in Deutschland gängigen Packungen nicht erreichbar ist, wird stattdessen nur die obere Spanne mit 1.000 mg dargestellt.

Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab*Zanubrutinib**Screening auf Hepatitis-B-Virus-Status*

Gemäß Fachinformation sollen vor Beginn der Behandlung mit Zanubrutinib der Hepatitis-B-Oberflächenantigenstatus und der Hepatitis-B-Antikörper-Status des Patienten erhoben werden.

*Obinutuzumab**Screening auf Hepatitis-B-Virus-Status*

Gemäß Fachinformation von Obinutuzumab muss vor Beginn der Behandlung einmalig eine HBV-Testung durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den Hepatitis-B-Oberflächenantigen-(HBsAg)-Status und den Hepatitis-B Core-Antikörper-(HBcAk)-Status beinhalten.

Gemäß Fachinformation sollen alle Patienten vor der Behandlung mit Obinutuzumab in Zyklus 1 an Tag 1 sowie vor allen nachfolgenden Infusionen mit Obinutuzumab mit einer Prämedikation behandelt werden.

Prämedikation mit Antipyretikum

In Zyklus 1 an Tag 1 und bei allen nachfolgenden Infusionen mit Obinutuzumab soll ein orales Analgetikum/Antipyretikum verabreicht werden. Als Antipyretikum kann bspw. Paracetamol in einer Dosierung von 1.000 mg oral eingenommen werden. Die Gabe des Antipyretikums soll mindestens 30 Minuten vor der Obinutuzumab-Infusion erfolgen.

Prämedikation mit Antihistaminikum

In Zyklus 1 an Tag 1 soll ein Antihistaminikum verabreicht werden. Das Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin, 50 mg) kann intravenös oder oral verabreicht werden. Die Gabe des Antihistaminikums soll mindestens 30 Minuten vor der Obinutuzumab-Infusion erfolgen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	5,06 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP-Ziffer: 32614)	5,43 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (GOP-Ziffer: 32618)	9,02 €
HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP-Ziffer: 32575)	4,09 €
Fludarabin 25 mg/m ² ($\cong$ 47,75 mg i. v.) FLUDARABINPHOSPHAT GRY 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung PZN: 2804808 2 ml in einer DSF GKV-Kosten: 111,68 € (= 118,54 € - 1,77 € - 5,09 €) 111,68 € pro Stück	111,68 € (= 111,68 € pro DSF $\times$ 1)
Fludarabin 30 mg/m ² ($\cong$ 57,3 mg i. v.) FLUDARABINPHOSPHAT GRY 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung PZN: 2804808 2 ml in einer DSF GKV-Kosten: 111,68 € (= 118,54 € - 1,77 € - 5,09 €) 111,68 € pro Stück	223,36 € (= 111,68 € pro DSF $\times$ 2)
Cyclophosphamid 500 mg/m ² i. v. (955 mg) ENDOXAN 500 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg. PZN: 6317560 6 Stück GKV-Kosten: 73,42 € (= 84,44 € - 1,77 € - 3,47 € - 5,78 €) 12,24 € pro Stück (= 73,42 € / 6 Stück)	24,48 € (= 12,24 € $\times$ 2 DSF)
Cyclophosphamid 250 mg/m ² i. v. (477,5 mg) ENDOXAN 200 mg Pulver z.Herst.e.Injekt.-Lsg. PZN: 334480 10 Stück GKV-Kosten: 64,60 € (= 69,60 € - 1,77 € - 3,23 €) 6,46 € pro Stück (= 64,60 € / 10 Stück)	19,38 € (= 6,46 € $\times$ 3 DSF)
Dexamethason 10 mg (oral): FORTECORTIN 2 mg Tabletten PZN: 2452829 20 Stück GKV-Kosten: 15,24 € (= 17,01 € - 1,77 €) 0,76 € pro Stück (= 15,24 € / 20 Stück)	3,80 € (= 0,76 € $\times$ 5 TAB)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Dexamethason 10 mg (i. v.) DEXAMETHASON PANPHARMA 5 mg/ml Injektionslösung PZN: 16199848 10 Stück GKV-Kosten: 15,11 € (= 17,43 € - 1,77 € - 0,55 €) 1,51 € pro Stück (= 15,11 € / 10 Stück)	3,02 € (= 1,51 € × 2 AMP)
Dexamethason 20 mg (i. v.) DEXAMETHASON PANPHARMA 5 mg/ml Injektionslösung PZN: 16199848 10 Stück GKV-Kosten: 15,11 € (= 17,43 € - 1,77 € - 0,55 €) 1,51 € pro Stück (= 15,11 € / 10 Stück)	6,04 € (= 1,51 € × 4 AMP)
Dexamethason 20 mg (i. v.) DEXAMETHASON AbZ 4 mg/1 ml Injektionslsg.Ampullen PZN: 5961023 10 Stück GKV-Kosten: 14,71 € (= 16,92 € - 1,77 € - 0,44 €) 1,47 € pro Stück (= 14,71 € / 10 Stück)	7,35 € (= 1,47 € × 5 AMP)
Paracetamol 500 mg (oral) PARACETAMOL STADA 500 mg Tabletten PZN: 3366196 10 Stück GKV-Kosten: 2,86 € (= 2,96 € - 0,10 €) 0,29 € pro Stück (= 2,86 € / 10 Stück)	0,29 € (= 0,29 € × 1 TAB)
Paracetamol 1.000 mg (oral) PARACETAMOL-ratiopharm 1.000 mg Tabletten PZN: 9263936 10 Stück GKV-Kosten: 2,87 € (= 3,32 € - 0,24 € - 0,21 €) 0,29 € pro Stück (= 2,87 € / 10 Stück)	0,29 € (= 0,29 € × 1 TAB)
Diphenhydramin 25 mg (oral) VIVINOX Sleep Schlafdragees überzogene Tab. PZN: 4132483 20 Stück GKV-Kosten: 2,05 € (= 3,14 € - 0,58 € - 0,52 €) 0,10 € pro Stück (= 2,05 € / 20 Stück)	0,10 € (= 0,10 € × 1 TAB)
Diphenhydramin 50 mg (oral) HALBMOND Tabletten PZN: 444808 10 Stück GKV-Kosten: 2,17 € (= 2,64 € - 0,25 € - 0,22 €) 0,22 € pro Stück (= 2,17 € / 10 Stück)	0,22 € (= 0,22 € × 1 TAB)
Diphenhydramin 100 mg (oral) HALBMOND Tabletten PZN: 444808 10 Stück GKV-Kosten: 2,17 € (= 2,64 € - 0,25 € - 0,22 €) 0,22 € pro Stück (= 2,17 € / 10 Stück)	0,44 € (= 0,22 € × 2 TAB)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prednisolon 100 mg (oral) PREDNISOLON 20 mg GALEN Tabletten PZN: 1484566 100 Stück GKV-Kosten: 19,85 € (= 21,62 € - 1,77 €) 0,20 € pro Stück (= 19,85 € / 100 Stück)	1,00 € (= 0,20 € × 5 TAB)
AMP: Ampulle; DSF: Durchstechflasche; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i. v. intravenös; PZN: Pharmazentralnummer; TAB: Tablette	

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

Zur Ermittlung der Kosten für einzelne zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Tabelle 3-13 wurden der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand 2025/Q2) und die Lauer-Taxe mit dem Stand 01.06.2025 herangezogen [9].

Zur Berechnung von körperoberflächenabhängigen Dosierungen wurde der Unisex-Standardpatient gemäß Mikrozensus 2021 herangezogen [8]. Mithilfe der Werte für das durchschnittliche Körpergewicht und für die durchschnittliche Körpergröße wurde anhand der Du Bois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,91 m² ermittelt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Odronextamab

Prämedikation mit Kortikosteroiden

Im Zuge der Prä- und Postmedikation soll 10 mg orales Dexamethason insgesamt achtmal, viermal im Zuge der Prämedikation und viermal im Zuge der Postmedikation, gegeben werden. Aus Wirtschaftlichkeitsgründen und unter Berücksichtigung aller möglichen Packungen werden hier 2 mg Tabletten angesetzt. Diese sind in einer Packung mit 20 Stück für einen Festbetrag von 17,01 € erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 15,24 € (= 17,01 € - 1,77 €). Um die Dosis von 10 mg Dexamethason zu erreichen, bedarf es 5 Tabletten à 2 mg. Bei acht Gaben kommt es somit zu einem Verbrauch von 40 Tabletten, was mit zwei Packungen abgedeckt ist. Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 30,48 €.

Außerdem soll Dexamethason auch i. v., einmal 10 mg und siebenmal 20 mg, verabreicht werden. Hierfür werden aufgrund der Wirtschaftlichkeit 5 mg Injektionslösungen angesetzt. Diese sind in einer Packung mit 10 Stück für einen Festbetrag von 17,43 € erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € und des Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 0,55 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 15,11 € (= 17,43 € - 1,77 € - 0,55 €). Um die Dosis von 10 mg Dexamethason zu erreichen, bedarf es 2 Injektionen à 5 mg. Um die Dosis von 20 mg zu erreichen, bedarf es 4 Injektionen à 5 mg. Bei einer Gabe à 10 mg und sieben Gaben à 20 mg

kommt es somit zu einem Verbrauch von 30 Injektionen, was mit drei Packungen abgedeckt ist. Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 45,33 €.

Prämedikation mit Antihistaminikum

Zusätzlich soll der Patient im Zuge der Prämedikation insgesamt achtmal mit 25 mg Diphenhydramin oder einem äquivalenten Antihistaminikum, z. B. Dimetinden, behandelt werden. Da die Gabe von Dimetinden nicht wirtschaftlich ist, werden für alle acht Gaben 25 mg Diphenhydramin Tabletten angesetzt. Diese sind in einer Packung mit 20 Stück für einen Festbetrag auf AVP-Ebene von 3,14 € erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 0,58 € und des Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 0,52 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 2,05 € ($= 3,14 € - 0,58 € - 0,52 €$). Um die Dosis von 25 mg zu erreichen, bedarf es einer Tablette à 25 mg. Bei acht Gaben ergibt sich somit ein Verbrauch von 8 Tabletten, was mit einer Packung abgedeckt ist. Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 2,05 €.

Prämedikation mit Antipyretikum

Im Zuge der Prämedikation soll zudem noch Paracetamol in der Dosierung 650 mg – 1.000 mg achtmal gegeben werden. Da die untere Dosis mit den in Deutschland gängigen Packungen nicht erreichbar ist, wird stattdessen die 1.000 mg Dosis angesetzt. Paracetamol 1.000 mg ist in einer Packung mit 10 Stück zu einem Festbetrag von 3,32 € erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 0,24 € und des Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 0,21 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 2,87 € ($= 3,32 € - 0,24 € - 0,21 €$). Bei acht Gaben ergibt sich somit ein Verbrauch von 8 Tabletten, was mit einer Packung abgedeckt ist. Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 2,87 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Axicabtagen ciloleucel

Screening auf HBV, HCV und HIV

Gemäß Fachinformation muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Axicabtagen ciloleucel ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchgeführt werden.

Gemäß EBM können dazu die GOP-Ziffern 32614, 32618 und 32575 abgerechnet werden. Dadurch entstehen Kosten für die GKV in Höhe von 5,43 € (GOP 32614), 9,02 € (GOP 32618) und 4,09 € (GOP 32575).

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Für die ambulante Behandlung mit Fludarabin und Cyclophosphamid fallen bei Wahl der wirtschaftlichsten Packungen und unter Berücksichtigung von Verwurf (Annahme: angebrochene Injektionsflaschen werden nach jeder Anwendung verworfen) folgende Arzneimittelkosten für die GKV an:

Der Patient soll an 3 Tagen mit Fludarabin behandelt werden. Die tägliche Dosierung beträgt 30 mg/m^2 intravenös. Bei einer angenommenen Körperoberfläche des Unisex-Standardpatienten gemäß Mikrozensus von $1,91 \text{ m}^2$ ergibt sich ein Verbrauch von $57,3 \text{ mg}$ ($1,91 \text{ m}^2 \times 30 \text{ mg/m}^2$) pro Gabe. Dieser Verbrauch kann durch 100 mg Infusionslösungskonzentrat abgedeckt werden. Die angesetzte Packung Fludarabin enthält 1 DSF à 2 ml und ist zu einem AVP von $118,54 \text{ €}$ erhältlich. Es werden 6 Packungen benötigt. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von $1,77 \text{ €}$ und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von $5,09 \text{ €}$ und es entstehen GKV-Kosten in Höhe von $111,68 \text{ €}$ ($= 118,54 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 5,09 \text{ €}$) pro Packung. Bei einem Verbrauch von 6 Packungen ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von $670,08 \text{ €}$.

Die Dosierung von Cyclophosphamid beträgt täglich 500 mg/m^2 intravenös. Bei einer angenommenen Körperoberfläche des Unisex-Standardpatienten gemäß Mikrozensus von $1,91 \text{ m}^2$ ergibt sich ein Verbrauch von 955 mg ($1,91 \text{ m}^2 \times 250 \text{ mg/m}^2$) pro Gabe. Dieser Verbrauch kann durch 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung abgedeckt werden. Die angesetzte Packung Cyclophosphamid enthält 6 Anwendungen à 500 mg und ist zu einem AVP von $84,44 \text{ €}$ erhältlich. Es wird 1 Packung benötigt. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von $1,77 \text{ €}$, des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von $3,47 \text{ €}$ und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %) in Höhe von $5,78 \text{ €}$ entstehen GKV-Kosten in Höhe von $73,42 \text{ €}$ ($= 84,44 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 3,47 \text{ €} - 5,78 \text{ €}$) pro Packung. Bei einem Verbrauch von einer Packung ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von $73,42 \text{ €}$.

Tisagenlecleucel

Screening auf HBV, HCV und HIV

Gemäß Fachinformation muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Tisagenlecleucel ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchgeführt werden.

Gemäß EBM können dazu die GOP-Ziffern 32614, 32618 und 32575 abgerechnet werden. Dadurch entstehen Kosten für die GKV in Höhe von $5,43 \text{ €}$ (GOP 32614), $9,02 \text{ €}$ (GOP 32618) und $4,09 \text{ €}$ (GOP 32575).

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Für die ambulante Behandlung mit Fludarabin und Cyclophosphamid fallen bei Wahl der wirtschaftlichsten Packungen und unter Berücksichtigung von Verwurf (Annahme: angebrochene Injektionsflaschen werden nach jeder Anwendung verworfen) folgende Arzneimittelkosten für die GKV an:

Der Patient soll an 3 Tagen mit Fludarabin behandelt werden. Die tägliche Dosierung beträgt 25 mg/m^2 intravenös. Bei einer angenommenen Körperoberfläche des Unisex-Standardpatienten gemäß Mikrozensus von $1,91 \text{ m}^2$ ergibt sich ein Verbrauch von $47,75 \text{ mg}$ ($1,91 \text{ m}^2 \times 25 \text{ mg}$) pro Gabe. Dieser Verbrauch kann durch 50 mg Infusionslösungskonzentrat abgedeckt

werden. Die angesetzte Packung Fludarabin enthält 1 DSF à 2 ml und ist zu einem AVP von 118,54 € erhältlich. Es werden 3 Packungen benötigt. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 5,09 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 111,68 € (= 118,54 € - 1,77 € - 5,09 €) pro Packung. Bei einem Verbrauch von 3 Packungen ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 335,04 €.

Die Dosierung von Cyclophosphamid beträgt täglich 250 mg/m² intravenös. Bei einer angenommenen Körperoberfläche des Unisex-Standardpatienten gemäß Mikrozensus von 1,91 m² ergibt sich ein Verbrauch von 477,5 mg (1,91 m² × 250 mg) pro Gabe. Dieser Verbrauch kann durch 600 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung abgedeckt werden. Die angesetzte Packung Cyclophosphamid enthält 10 Anwendungen à 200 mg und ist zu einem AVP von 69,60 € erhältlich. Es wird 1 Packung benötigt. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 %) in Höhe von 3,23 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 64,60 € (= 69,60 € - 1,77 € - 3,23 €) pro Packung. Bei einem Verbrauch von einer Packung ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 64,60 €.

Mosunetuzumab

Prämedikation mit Kortikosteroiden

Im Zuge der Prämedikation soll 20 mg Dexamethason insgesamt viermal intravenös gegeben werden. Dexamethason 4 mg ist in einer Packung mit 10 Stück für einen Festbetrag auf AVP-Ebene von 16,92 € erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € und des Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 0,44 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 14,71 € (= 16,92 € - 1,77 € - 0,44 €). Um die Dosis von 20 mg Dexamethason zu erreichen, bedarf es 5 Anwendungen à 4 mg. Bei vier Gaben kommt es somit zu einem Verbrauch von 20 Einheiten, was mit zwei Packungen abgedeckt ist. Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 29,42 €.

Prämedikation mit Antihistaminikum

Zusätzlich soll der Patient im Zuge der Prämedikation insgesamt viermal mit 50 bis 100 mg Diphenhydramin behandelt werden. Es werden für alle vier Gaben 50 bis 100 mg Diphenhydramin Tabletten angesetzt. Diese sind in einer Wirkstärke von 50 mg in einer Packung mit 10 Stück für einen Festbetrag auf AVP-Ebene von 2,64 € erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 0,25 € und dem Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 0,22 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 2,17 € (= 2,64 € - 0,25 € - 0,22 €). Um die Dosis von 50 mg zu erreichen, bedarf es einer Tablette à 50 mg. Um die Dosis von 100 mg zu erreichen, bedarf es zwei Tabletten à 50 mg. Bei vier Gaben ergibt sich somit ein Verbrauch von 4 bzw. 8 Tabletten, was beides mit einer Packung abgedeckt ist. Somit ergeben sich unabhängig von der Wirkstärke Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 2,17 €.

Prämedikation mit Antipyretikum

Im Zuge der Prämedikation soll zudem noch Paracetamol in einer Dosierung von 500 bis 1.000 mg viermal gegeben werden. Paracetamol 500 mg ist in einer Packung mit 10 Stück zu einem Festbetrag auf AVP-Ebene von 2,96 € erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 0,10 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 2,86 € (= 2,96 € - 0,10 €). Bei vier Gaben ergibt sich somit ein Verbrauch von 4 Tabletten, was mit einer Packung abgedeckt ist. Paracetamol 1.000 mg ist in einer Packung mit 10 Stück zu einem Festbetrag von 3,32 € erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 0,24 € und dem Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 0,21 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 2,87 € (= 3,32 € - 0,24 € - 0,21 €). Bei vier Gaben ergibt sich somit ein Verbrauch von 4 Tabletten, was mit einer Packung abgedeckt ist. Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 2,86 € bis 2,87 €.

Epcoritamab*Prämedikation mit Kortikosteroiden*

Im Zuge der Prämedikation sollen die Patienten 16-mal mit einem Kortikosteroid, entweder 100 mg Prednisolon oder 20 mg Dexamethason, behandelt werden. Hierfür wird aufgrund der Wirtschaftlichkeit Prednisolon in 20 mg Tabletten angesetzt. Diese sind in einer Packung mit 100 Stück für einen Festbetrag auf AVP-Ebene von 21,62 € erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 19,85 € (= 21,62 € - 1,77 €). Um die Dosis von 100 mg zu erreichen, bedarf es 5 Tabletten à 20 mg. Bei 16 Gaben à 100 mg kommt es somit zu einem Verbrauch von 80 Tabletten, was mit einer Packung abgedeckt ist und somit Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 19,85 € verursacht.

Prämedikation mit Antihistaminikum

Zusätzlich soll der Patient im Zuge der Prämedikation insgesamt viermal mit 50 mg Diphenhydramin oder Äquivalent, zum Beispiel Dimetinden, behandelt werden. Aus Wirtschaftlichkeitsgründen wird für alle Gaben 50 mg Diphenhydramin als Tablette angesetzt. Diese sind in einer Packung mit 10 Stück für einen Festbetrag auf AVP-Ebene von 2,64 € erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 0,25 € und des Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 0,22 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 2,17 € (= 2,64 € - 0,25 € - 0,22 €). Um die Dosis von 50 mg zu erreichen, bedarf es einer Tablette à 50 mg. Bei vier Gaben ergibt sich somit ein Verbrauch von 4 Tabletten, was mit einer Packung abgedeckt ist und Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 2,17 € verursacht.

Prämedikation mit Antipyretikum

Im Zuge der Prämedikation soll zudem noch Paracetamol in der Dosierung 650 mg – 1.000 mg viermal gegeben werden. Da die untere Dosis mit den in Deutschland gängigen Packungen nicht erreichbar ist, wird stattdessen die 1.000 mg Dosis angesetzt. Paracetamol 1.000 mg ist in einer Packung mit 10 Stück zu einem Festbetrag auf AVP-Ebene von 3,32 € erhältlich. Nach

Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 0,24 € und des Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 0,21 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 2,87 € ($= 3,32 € - 0,24 € - 0,21 €$). Bei vier Gaben ergibt sich somit ein Verbrauch von 4 Tabletten, was mit einer Packung abgedeckt ist. Somit ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 2,87 €.

Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Zanubrutinib

Screening

Gemäß Fachinformation soll vor Beginn der Behandlung mit Zanubrutinib der Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus und der Hepatitis-B Antikörper-Status des Patienten erhoben werden. Gemäß EBM können dazu die GOP-Ziffern 32781 und 32614 abgerechnet werden. Dadurch entstehen Kosten für die GKV in Höhe von 5,06 € (GOP 32781) und 5,43 € (GOP 32614).

Obinutuzumab

Prämedikation mit Antihistaminikum

Der Patient soll in Zyklus 1 an Tag 1 mit einem Antihistaminikum behandelt werden. Das kann beispielsweise durch Diphenhydramin 50 mg erfolgen. Dieser Verbrauch kann durch eine Tablette à 50 mg gedeckt werden. Die angesetzte Packung Diphenhydramin enthält 10 Tabletten à 50 mg und ist zu einem Festbetrag auf AVP-Ebene in Höhe von 2,64 € erhältlich. Es wird 1 Packung benötigt. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 0,25 € und des Abschlags nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 0,22 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 2,17 € ($= 2,64 € - 0,25 € - 0,22 €$) pro Packung. Bei einem Verbrauch von 1 Packung ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 2,17 €.

Prämedikation mit Antipyretikum

Der Patient soll in Zyklus 1 an Tag 1 und bei allen nachfolgenden Infusionen mit Obinutuzumab mit einem oralen Antipyretikum behandelt werden. Das kann beispielsweise durch die Gabe von Paracetamol 1.000 mg erfolgen. Dieser Verbrauch kann durch eine Tablette à 1.000 mg gedeckt werden. Die angesetzte Packung enthält 10 Tabletten à 1.000 mg und ist zu einem Festbetrag auf AVP-Ebene in Höhe von 3,32 € erhältlich. Es werden 2 Packungen benötigt, um 11 bis 12 Gaben abzudecken. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 0,24 € und des Abschlags nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 0,21 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 2,87 € ($= 3,32 € - 0,24 € - 0,21 €$) pro Packung. Bei einem Verbrauch von 2 Packungen ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 5,74 €.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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			
Odronextamab (Ordspono®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Prämedikation und Postmedikation ^(a) :	
		Dexamethason 10 mg (oral)	30,48 €
		Dexamethason 20 mg (i. v.)	45,33 €
		Dexamethason 10 mg (i. v.)	
		Diphenhydramin 25 mg (oral)	2,05 €
		Paracetamol 650 mg ^(b) (oral)	2,87 €
	Summe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:		80,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion ^(a) :	
		Fludarabin 57,3 mg (30 mg/m ² i. v.)	670,08 €
		Cyclophosphamid 955 mg (500 mg/m ² i. v.)	73,42 €
		Screenings:	
		Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	5,43 €
		Hepatitis-C HCV- Antikörper-Status (GOP: 32618)	9,02 €
	HIV HIV-1- und HIV- 2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	4,09 €	
Summe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:		762,04 €	

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
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion ^(a) :	
		Fludarabin 47,75 mg (25 mg/m ² i. v.)	335,04 €
		Cyclophosphamid 477,5 mg (250 mg/m ² i. v.)	64,60 €
		Screenings:	
		Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	5,43 €
		Hepatitis-C HCV- Antikörper-Status (GOP: 32618)	9,02 €
		HIV HIV-1- und HIV- 2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	4,09 €
	<i>Summe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</i>		<i>418,18 €</i>
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Prämedikation ^(a) :	
		Dexamethason 20 mg (i. v.)	29,42 €
		Diphenhydramin 50 – 100 mg (oral)	2,17 €
		Paracetamol 500 – 1.000 mg (oral)	2,86 € – 2,87 €
	<i>Summe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</i>		<i>34,45 € – 34,46 €</i>
Epcoritamab (Tepkinly®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Prämedikation ^(a) :	
		Prednisolon 100 mg	19,85 €
		Diphenhydramin 50 mg (oral)	2,17 €
		Paracetamol 650 mg ^(a) – 1.000 mg (oral)	2,87 €
	<i>Summe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</i>		<i>24,89 €</i>
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Screenings	
		HBsAg Hepatitis-B Oberflächenantigen- status (GOP: 32781)	5,06 €

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
		HBcAk Hepatitis-B Antikörper- Status (GOP: 32614)	5,43 €
	Summe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:		10,49 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Prämedikation ^(a) :	
		Diphenhydramin 50 mg (oral)	2,17 €
		Paracetamol 1.000 mg (oral)	5,74 €
	Summe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:		7,91 €
Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab	Summe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:		18,40 €
FL: Follikuläres Lymphom; GOP: Gebührenordnungsposition; HBcAk: Hepatitis-B-Antikörper; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immun- defizienz-Virus; i. v. intravenös; LDC: Lymphozytendepletionschemotherapie; r/r: rezidiert oder refraktär. ^(a) Da die Prämedikation und die LDC jeweils in abgeschlossenen Zyklen gegeben werden, werden analog zu der G-BA Praxis die Kosten für vollständige Packungen angesetzt. ^(b) Da eine Dosis von 650 mg Paracetamol mit den gängigen Wirkstärken in Deutschland nicht erreichbar ist, werden die Kosten für die nächsthöhere Dosis, in diesem Fall 1.000 mg, berücksichtigt.			

Sonstige GKV-Leistungen

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf der aktuellen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Odronextamab sowie den Fachinformationen zu Mosunetuzumab, Epcoritamab und Obinutuzumab [1, 4, 6, 7]. Die Bezeichnung der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-15 aufgeführt.

Die Kosten werden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ [10]) entnommen. Die daraus resultierenden Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr sind in Tabelle 3-16 dargestellt.

Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Anwendung Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung	100,00 €

Tabelle 3-16: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Gabe	Anzahl der Gaben pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odronextamab (Ordspono®)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	100,00 €	1	32,3* – 34,6	3.230,00 €– 3.460,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Mosunetuzumab (Lunsumio®)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	100,00 €	1	10 – 19	1.000,00 € - 1.900,00 €
Epcoritamab (Tepkinly®)		100,00 €	1	28	2.800,00 €
Obinutuzumab (Gazyvaro®)		100,00 €	1	11 – 12	1.100,00 € - 1.200,00 €
* Für Patienten, die 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie mit Odronextamab gezeigt haben, wird gemäß Fachinformation die Erhaltungstherapie von der Verabreichung alle 2 Wochen auf eine Verabreichung der gleichen Erhaltungsdosis alle 4 Wochen umgestellt.					

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. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten 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 €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odronextamab (Ordspono®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	166.675,54 €* – 184.104,02 €	80,73 €	3.230,00 €* – 3.460,00 €	169.986,27 €* – 187.644,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	Erwachsene mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	230.621,00 €	762,04 €	-	231.383,04 €
Tisagenlecleucel (Kymriah®)		239.000,00 €	418,18 €	-	239.418,18 €
Mosunetuzumab (Lunsumio®)		73.882,75 € – 139.676,71 €	34,45 € – 34,46 €	1.000,00 € – 1.900,00 €	74.917,20 € – 141.611,17 €
Epcoritamab (Tepkinly®)		153.263,22 €	24,89 €	2.800,00 €	156.088,11 €
Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab		94.803,94 € – 97.303,41 €	18,40 €	1.100,00 € – 1.200,00 €	95.922,34 € – 98.521,81 €
FL: Follikuläres Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär Stand Lauer-Taxe: 01.08.2025 (Angaben zu Arzneimittelkosten von Odronextamab) bzw. 01.06.2025 (alle sonstigen Angaben) * Für Patienten, die 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie mit Odronextamab gezeigt haben, wird gemäß Fachinformation die Erhaltungstherapie von der Verabreichung alle 2 Wochen auf eine Verabreichung der gleichen Erhaltungsdosis alle 4 Wochen umgestellt.					

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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets

Odronextamab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien. Die Anzahl der GKV-versicherten Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht in vollem Umfang der hergeleiteten Zielpopulation für die Anwendung von Odronextamab (Ordspono®). Die Herleitung der Patientenanzahl in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ergab eine Anzahl von 572 [95-%-KI: 370; 844] GKV-Patienten.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist eine valide Abschätzung des Anteils der infrage kommenden Patienten, die tatsächlich eine Behandlung mit Odronextamab erhalten, nicht möglich. Auch wenn der therapeutische Bedarf an neuen wirksamen Wirkstoffen mit gut handhabbarem Sicherheitsprofil wie Odronextamab für das stark vorbehandelte Patientenkollektiv hoch ist, werden voraussichtlich nicht alle Patienten Odronextamab erhalten. Die Wahl der Therapie für das stark vorbehandelte Patientenkollektiv ist zum einem abhängig von individuellen Faktoren und gleichzeitig stehen weitere Therapieoptionen wie CAR-T-Zelltherapien, bispezifische Antikörper und ein Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor zur Verfügung. Aufgrund dessen kann der Versorgungsanteil von Odronextamab nicht abgeschätzt werden.

Kontraindikationen

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

Therapieabbrüche

Es liegen noch keine gesicherten Angaben zu Therapieabbrüchen aus dem Versorgungsalltag vor. Näherungsweise kann die Rate der Therapieabbrüche aus den zulassungsbegründenden Studien herangezogen werden. Die Behandlung mit Odronextamab wurde bis zur Krankheitsprogression oder dem Eintreten eines anderen protokollspezifizierten Grunds für einen Behandlungsabbruch (z. B. Gefährdung der Patientensicherheit [schwere allergische Reaktion, schwere unkontrollierte opportunistische Infektion etc.], Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung) fortgesetzt. In der zulassungsbegründenden Studie ELM-2 lag die Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 12,1 %.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die dauerhafte Behandlung mit Odronextamab erfolgt üblicherweise im ambulanten Versorgungsbereich. Eine stationäre Aufnahme zur Überwachung der Therapieeinleitung ist gemäß Fachinformation von Odronextamab nicht vorgeschrieben [1]. Es ist dennoch davon auszugehen, dass in der klinischen Praxis eine stationäre Aufnahme zur Überwachung der Therapieeinleitung – wie für Wirkstoffe mit dem Risiko eines CRS üblich [11] – vielfach erfolgen wird, insbesondere beim Vorliegen schwerer Krankheitssymptomatik im Rezidiv. In aller Regel ist aber bei sinkender Tumorlast und erwiesener Verträglichkeit eine ambulante Weitertherapie

möglich. Der Anteil der Patienten, die wiederholt oder dauerhaft im stationären Bereich behandelt werden, wird daher als vernachlässigbar eingeschätzt.

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.

Die im Abschnitt 3.2.4 hergeleitete GKV-Zielpopulation stellt das maximale Marktpotenzial im Rahmen der GKV dar. Aufgrund der weiteren verfügbaren Therapieoptionen im Anwendungsgebiet und der individuellen Faktoren für eine Therapieentscheidung wird jedoch voraussichtlich ein geringerer Anteil der Zielpopulation für die Behandlung mit Odronextamab (Ordspono®) infrage kommen. Die im Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient werden daher in der Versorgungsrealität nicht für die gesamte hergeleitete GKV-Zielpopulation erwartet.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische 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 Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diene dazu, die zur Ermittlung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV erforderlichen Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien zu recherchieren.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden anhand der jeweiligen Fachinformationen ermittelt, ebenso Angaben zu erforderlichen Begleitmedikationen (Prä- und Postmedikation).

Die Preisinformationen für die Arzneimittel der zVT und für erforderliche Begleitmedikationen wurden durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 01.06.2025) festgestellt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis wurde auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (Zugriff online: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/>) berechnet. Die Preisinformationen für Ordspono[®] entsprechen dem zum 01.08.2025 in der Lauer-Taxe gemeldeten Preis.

Zur Ermittlung der Kosten zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe, auf die aktuelle Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (Stand: 2. Quartal 2025) sowie auf die Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen („Preisbildung für parenterale Lösungen“; Stand: 1. Mai 2025) zurückgegriffen.

Die Angaben zu Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3.5 resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Alle für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten notwendigen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft[®] Excel durchgeführt. Die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr erfolgte ungerundet, wobei die Ergebnisse der einzelnen Berechnungsschritte zur besseren Darstellung im Dossier gerundet angegeben werden.

Die Diskussion der erwarteten Versorgungsanteile in Abschnitt 3.3.6 basiert auf der Fachinformation von Odronextamab und Angaben zum aktuellen Therapiealgorithmus (vgl. auch Abschnitt 3.2.2) aus Leitlinien und weiteren Quellen aus einer orientierenden Literaturrecherche.

Alle verwendeten Quellen sind an entsprechender Stelle zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) (2024): Ordspono[®]; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: November 2024. [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_de.pdf.
2. Kite Pharma EU B.V. (2018): Yescarta[®]; Fachinformation. Stand: Juli 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3. Novartis Europharm Limited (2018): Kymriah® $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: März 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Roche Registration GmbH (2022): Lunsumio®; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. BeiGene (BeOne Medicines Ireland Limited) (2021): BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2023): tepkinly® 4 mg/0,8 ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Roche Registration GmbH (2014): Gazyvaro®; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2023): Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse). Ergebnisse des Mikrozensus (Unterstichprobe MZ-LFS) - Bevölkerung nach Hauptwohnsitzhaushalten. [Zugriff: 10.06.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2025): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 2. Quartal 2025. [Zugriff: 24.06.2025]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2025.pdf.
10. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2025): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen; Stand: 1. Mai 2025. [Zugriff: 24.06.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2025-05-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_35_EV.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Epcoritamab (D-1133). [Zugriff: 17.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1146/2025-03-10_Wortprotokoll_Epcoritamab_D-1133.pdf.

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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Odronextamab (Ordspono®) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt [1].

Anwendungsgebiete

Ordspono als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (r/r FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.

Dosierung und Art der Anwendung

Ordspono darf nur unter Überwachung von in der Anwendung von onkologischen Therapien qualifiziertem medizinischem Fachpersonal in einem Umfeld verabreicht werden, das medizinisch ausreichend ausgerüstet ist, um schwere Reaktionen im Zusammenhang mit dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome*, CRS) zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation [FI]). In Zyklus 1 sollte vor der Verabreichung von Ordspono mindestens 1 Dosis Tocilizumab für den Fall eines CRS zur Verfügung stehen. Der Zugang zu einer zusätzlichen Tocilizumab-Dosis innerhalb von 8 Stunden nach Verabreichung der vorherigen Tocilizumab-Dosis sollte möglich sein.

Dosierung

Prophylaxe, Prämedikationen und Postmedikationen zur Behandlung von Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL

Ordspono sollte gut hydrierten Patienten verabreicht werden.

Prämedikationen müssen wie in Tabelle 1 der FI beschrieben für jede Dosis in Zyklus 1 sowie an Tag 1 und 8 von Zyklus 2 und Postmedikationen an Tag 3, 10 und 17 von Zyklus 1 und Tag 2 von Zyklus 2 verabreicht werden, um das Risiko eines CRS oder von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*infusion related reactions*, IRR) zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 der FI). Prämedikationen können über Tag 8 von Zyklus 2 hinaus fortgesetzt werden, bis die Dosis vertragen wird, ohne dass es zu einem CRS oder einer IRR kommt. Darüber hinaus wird eine Prophylaxe empfohlen, um das Infektionsrisiko (siehe Abschnitt 4.4 der FI) das Risiko für ein Tumorlysesyndrom (TLS) sowie für kortikosteroidinduzierte gastro-intestinale (GI) Nebenwirkungen zu reduzieren.

Tabelle 1: Prämedikationen und Postmedikationen für Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL

Behandlungszyklus und -tag	Medikation	Dosis	Verabreichung im Verhältnis zur Infusion von Ordspono
Zyklus 1: Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg zum Einnehmen oder Äquivalent An den Tagen 2, 9 und 16 auslassen, wenn die Infusionen an aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden.	12 bis 24 Stunden vor der Infusion
	Kortikosteroid	Dexamethason 20 mg intravenös	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum	Diphenhydramin Hydrochlorid 25 mg zum Einnehmen intravenöses oder äquivalentes Antihistaminikum	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg bis 1 000 mg zum Einnehmen	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
Zyklus 1: Tag 3, 10 und 17	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg zum Einnehmen oder Äquivalent	24 Stunden nach der Infusion
Zyklus 2: Tag 1	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg zum Einnehmen oder Äquivalent	12 bis 24 Stunden vor der Infusion
	Kortikosteroid	Dexamethason 20 mg intravenös	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum	Diphenhydramin Hydrochlorid 25 mg zum Einnehmen oder intravenöses oder äquivalentes Antihistaminikum	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg bis 1 000 mg zum Einnehmen	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
Zyklus 2: Tag 2	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg zum Einnehmen oder Äquivalent	24 Stunden nach der Infusion
Zyklus 2: Tag 8	Kortikosteroid	Dexamethason 10 mg* intravenös	1 bis 3 Stunden vor der Infusion
	Antihistaminikum	Diphenhydramin Hydrochlorid 25 mg zum Einnehmen oder intravenöses oder äquivalentes Antihistaminikum	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
	Antipyretikum	Paracetamol 650 mg bis 1 000 mg zum Einnehmen	30 bis 60 Minuten vor der Infusion
*Wenn es unter der Dosis an Tag 1 von Zyklus 2 zu einem CRS oder einer IRR kommt, für die nächste Dosis 20 mg Dexamethason intravenös geben, bis die Dosis vertragen wird, ohne dass es zu einem CRS oder einer IRR kommt.			

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis für Ordspono ist in Tabelle 2 der FI dargestellt. In den Zyklen 1 bis 4 dauert ein Behandlungszyklus 21 Tage. Eine Dosis sollte jeweils nur verabreicht werden, wenn die vorherige Dosis vertragen wurde. Informationen zu Dosen, die nicht vertragen werden, sind Tabelle 4, 5 und 6 der FI zu entnehmen.

Ordspono sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität verabreicht werden.

Tabelle 2: Empfohlene Dosis

		r/r FL	r/r DLBCL	
Behandlungstag		Ordspono-Dosis		Infusionsdauer
Zyklus 1 ^a (Schrittweise Dosissteigerung)	Tag 1	0,2 mg		Ordspono als 4-stündige Infusion verabreichen.
	Tag 2	0,5 mg		
	Tag 8	2 mg		
	Tag 9	2 mg		
	Tag 15	10 mg		
	Tag 16	10 mg		
Zyklen 2 bis 4 ^a	Tag 1	80 mg	160 mg	Ordspono an Tag 1 von Zyklus 2 als 4-stündige Infusion verabreichen. Bei Verträglichkeit kann für alle nachfolgenden Dosen ab Tag 8 von Zyklus 2 die Infusionsdauer auf 1 Stunde reduziert werden.
	Tag 8	80 mg	160 mg	
	Tag 15	80 mg	160 mg	
Erhaltungstherapie (Alle 2 Wochen)	Beginn 1 Woche nach Ende von Zyklus 4	160 mg	320 mg	Ordspono bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität alle zwei Wochen als 1- stündige Infusion verabreichen.
Erhaltungstherapie (Alle 4 Wochen)	Wenn ein Patient 9 Monate lang ein vollständiges Ansprechen (CR) zeigt, die Ordspono- Erhaltungsdosis alle 4 Wochen verabreichen.	160 mg	320 mg	Ordspono bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität alle vier Wochen als 1-stündige Infusion verabreichen.
r/r FL = rezidiertes oder refraktäres follikuläres Lymphom; r/r DLBCL = rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom				
^a In den Zyklen 1 bis 4 dauert ein Behandlungszyklus 21 Tage.				

Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie mit Ordspono nach einer Dosisverzögerung bei Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL

Tabelle 3 der FI enthält Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie nach einer Dosisverzögerung. Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Therapie nach Dosisverzögerungen aufgrund von CRS siehe Tabelle 4 der FI oder aufgrund von IRR oder TLS siehe Tabelle 6 der FI.

Umgang mit Nebenwirkungen bei der Behandlung von Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Das CRS sollte anhand des klinischen Erscheinungsbilds festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4 der FI). Andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie sollten untersucht und behandelt werden. Bei Verdacht auf das CRS Ordspono aussetzen, bis das CRS abklingt. Das CRS sollte gemäß den Empfehlungen in Tabelle 4 der FI behandelt werden. Eine unterstützende Therapie für CRS sollte verabreicht werden, die bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS eine Intensivbehandlung beinhalten kann.

Wenn CRS von Grad 1, 2 oder 3 auftritt, sollten Prämedikationen vor der nächsten Dosis von Ordspono verabreicht und Patienten häufiger überwacht werden. Weitere Informationen zu den Prämedikationen sind Tabelle 1 der FI zu entnehmen.

Neurologische Toxizität

Beim ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich ICANS (Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), eine neurologische Beurteilung erwägen und andere Ursachen für neurologische Symptome ausschließen. Eine unterstützende Therapie einsetzen, die auch Intensivmedizin umfassen kann.

Tabelle 5 der FI enthält Empfehlungen zum Umgang mit ICANS. Tabelle 6 der FI enthält Empfehlungen zum Umgang mit neurologischer Toxizität, außer ICANS, zusätzlich zu weiteren Nebenwirkungen.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Ältere Menschen

Für ältere Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Ordspono wurde bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung

(Gesamtbilirubin > 3 bis 10 × ONG [obere Normgrenze] und jeglicher AST [Aspartat-Aminotransferase]-Wert) nicht untersucht. Für Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung können keine Dosisempfehlungen ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ordspono bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ordspono ist nur zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung bestimmt.

- Der erste Zyklus von Ordspono wird als 4-stündige Infusion verabreicht. Wenn Ordspono an Tag 1 von Zyklus 2 vertragen wird, kann die Infusionsdauer bei allen nachfolgenden Dosen auf 1 Stunde reduziert werden. Siehe Tabelle 2 der FI.
- Ordspono sollte als intravenöse Infusion über eine speziell dafür vorgesehene Infusionsleitung verabreicht werden.
- Ordspono darf nicht als Stoß- oder Bolusinjektion verabreicht werden.
- Informationen zu den Prämedikationen und Postmedikationen sind Tabelle 1 der FI zu entnehmen.
- Die Behandlungsleitlinien bei Dosen, die nicht vertragen werden, sind Tabelle 4, 5 und 6 der FI zu entnehmen.

Ordspono muss unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung von Ordspono vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6 der FI. Kompatible Materialien für Schläuche sind ebenfalls in Abschnitt 6.6 der FI zu finden. Es wird empfohlen, einen 0,2-µm- oder 5-µm-Polyethersulfon (PES)-Filter zu verwenden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden. Wenn in den unter Abschnitt 6.6 der FI vorgeschlagen Fällen eine (Human-) Albumin-Lösung verwendet wird, sollten Name und Chargenbezeichnung eindeutig dokumentiert werden, um eine vollständige Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR)

Ordspono kann ein CRS verursachen, das schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein kann (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Zu den klinischen Anzeichen und Symptomen des CRS gehörten unter anderem Fieber, Hypotonie, Hypoxie, Tachykardie, Schüttelfrost, Dyspnoe und Kopfschmerzen. CRS-Ereignisse traten vorwiegend in Zyklus 1 auf. Bei Patienten mit CRS wurde ein vorübergehender Anstieg der Leberenzyme beobachtet. Leitlinien zur CRS-Überwachung und -Behandlung sind in den Abschnitten 4.2 und 4.8 der FI zu finden.

Es sollte eine Therapie gemäß dem Schema zur schrittweisen Dosissteigerung eingeleitet werden, Prämedikationen sollten zur Reduzierung des CRS-Risikos verabreicht werden und die Patienten sollten nach der Ordspono-Gabe entsprechend auf ein potenzielles CRS überwacht werden. Das Schema zur schrittweisen Dosissteigerung und die Prämedikationen wurden festgelegt, um das CRS-Risiko zu mindern, und sie sind zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Überwachung und Behandlung von CRS

Die Patienten sollten während und nach der Verabreichung von Ordspono auf Anzeichen und Symptome eines CRS zur sofortigen Intervention überwacht werden und sollten für mindestens 24 Stunden nach der Verabreichung jeder Dosis im Rahmen der schrittweisen Steigerung der Ordspono-Dosis und nach der ersten vollen Dosis in der Nähe einer qualifizierten Gesundheitseinrichtung bleiben. Bei den ersten Anzeichen eines CRS sind die Patienten unverzüglich hinsichtlich einer Hospitalisierung zu beurteilen, gemäß den in Tabelle 4 der FI aufgeführten Leitlinien zu behandeln und unterstützende Therapiemaßnahmen sind vorzunehmen; Ordspono ist abhängig vom Schweregrad des CRS auszusetzen oder dauerhaft abzusetzen. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich sofort in medizinische Behandlung zu begeben, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten.

Patienten, bei denen es zu einem CRS (oder zu anderen Nebenwirkungen, die das Bewusstsein beeinträchtigen) kommt, müssen untersucht und angewiesen werden, bis zum Abklingen kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.7 der FI).

Einige Manifestationen einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (IRR) lassen sich klinisch nicht von Manifestationen des CRS unterscheiden. Bei einer IRR ist, abhängig vom Schweregrad der Reaktion, die Dosis auszusetzen, die Infusionsgeschwindigkeit herabzusetzen oder Ordspono dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Schwerwiegende Infektionen

Ordspono kann schwere oder tödliche Infektionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der FI).

Überwachung und Behandlung von schweren Infektionen

Die Patienten sollten vor und während der Behandlung mit Ordspono auf das Auftreten möglicher bakterieller, Pilz- und neuer oder reaktiver Virusinfektionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Ordspono soll bei Vorliegen einer aktiven Infektion nicht verabreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Ordspono bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Anamnese in Betracht gezogen wird. Prophylaktische antimikrobielle Wirkstoffe sind nach Bedarf zu verabreichen.

Eine prophylaktische Behandlung für *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PJP) wird für alle Patienten empfohlen. Eine prophylaktische Behandlung wird für Patienten mit anamnestisch bekannten Herpesvirus-Infektionen und Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen empfohlen. Eine antivirale Behandlung wird für Patienten mit positivem Hepatitis-B-Oberflächenantigen, Hepatitis-B-Core-Antikörper und/oder messbarer Viruslast empfohlen. Die Gabe von intravenösem Immunglobulin (IVIG) sollte gemäß den Leitlinien in Betracht gezogen werden.

Während der Behandlung mit Ordspono wurde über febrile Neutropenie berichtet. Im Falle einer febrilen Neutropenie sollten Patienten auf Infektionen beurteilt und mit Antibiotika, Flüssigkeiten und anderen unterstützenden Therapiemaßnahmen gemäß den lokalen Leitlinien behandelt werden.

Abhängig vom Schweregrad ist Ordspono auszusetzen oder ein dauerhaftes Absetzen von Ordspono in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Neurologische Toxizität

Nach der Behandlung mit Ordspono sind neurologische Toxizitäten wie das Immuneffektorzellen-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), Aphasie und Enzephalopathie, die schwerwiegend sein können, aufgetreten.

Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität überwacht und beurteilt werden und unterstützende Therapiemaßnahmen erhalten; Ordspono ist abhängig vom Schweregrad auszusetzen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der FI).

Tumorlysesyndrom (TLS)

Bei Patienten, die Odronextamab erhielten, wurde über TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Patienten mit hoher Tumorlast, schnell proliferierenden Tumoren oder Nierenfunktionsstörungen haben ein größeres Risiko für das TLS. Patienten mit einem erhöhten TLS-Risiko sollten vor der Verabreichung von Odronextamab ausreichend hydriert sein und prophylaktische Urikostatika/Urikolytika (z. B. Allopurinol oder Rasburicase) erhalten.

Überwachung und Behandlung von TLS

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von TLS, einschließlich Blutchemie, überwacht und jegliche Auffälligkeiten unverzüglich behandelt werden.

Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Pneumonitis/ILD, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen kann, wurde bei Patienten, die Odronextamab erhielten, berichtet und sollte bei respiratorischen Symptomen ohne ursächlichen Erreger in Betracht gezogen werden.

Patientenkarte

Die Patientenkarte beschreibt die häufigsten Anzeichen und Symptome des CRS und neurologischer Toxizität, einschließlich ICANS, und gibt Anweisungen, wann sich ein Patient unverzüglich in medizinische Behandlung begeben muss. Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Ordspono-Therapie mit dem Patienten besprechen. Den Patienten wird eine Patientenkarte ausgehändigt und sie werden angewiesen, sie jederzeit bei sich zu tragen und sie ihrem medizinischen Fachpersonal vorzulegen.

Immunisierung

Lebendimpfstoffe und/oder attenuierte Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Ordspono verabreicht werden. Es wurden keine Studien mit Patienten durchgeführt, die kürzlich Lebendimpfstoffe erhalten haben.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die Einleitung der Behandlung mit Ordspono führt zu einem vorübergehenden Anstieg der Zytokine, was die enzymatische Aktivität der CYP450 unterdrücken kann. Das höchste Risiko besteht in Zyklus 1 bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate erhalten, insbesondere bei Substraten mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Warfarin, Ciclosporin oder Theophyllin). Bei Einleitung einer Therapie mit Ordspono bei Patienten, die mit CYP450-Substraten mit einem engen therapeutischen Index behandelt werden, sollte eine Therapieüberwachung in Betracht gezogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ordspono® und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ordspono bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Odronextamab durchgeführt. Es ist bekannt, dass humanes Immunglobulin G (IgG) die Plazenta passiert; daher hat Odronextamab das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus überzugehen. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Odronextamab bei Verabreichung an eine Schwangere fötale Schäden verursachen, einschließlich B-Zell-Lymphozytopenie (siehe Abschnitt 5.1 der FI). Die Anwendung von Ordspono während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Odronextamab in der Muttermilch, die Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion vor. Es ist bekannt, dass humanes IgG in die Muttermilch übergehen kann. Frauen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Ordspono und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen, da beim gestillten Kind das potenzielle Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen besteht.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Odronextamab auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane oder Fertilitätsparameter (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ordspono hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen es zu einem CRS (oder zu anderen Nebenwirkungen, die das Bewusstsein beeinträchtigen) kommt, müssen untersucht und angewiesen werden, bis zum Abklingen kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen.

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die häufigsten Nebenwirkungen waren CRS (54 %), Neutropenie (41 %), Fieber (39 %), Anämie (38 %), Thrombozytopenie (27 %), Diarrhö (24 %) und COVID-19 (22 %).

Die häufigsten schweren (NCI CTCAE Grad ≥ 3) Nebenwirkungen waren Neutropenie (34 %), Anämie (19 %), Thrombozytopenie (13 %), Lymphopenie (12 %), Pneumonie (10 %), Leukopenie (9 %), COVID-19 (8 %), Hypokaliämie (6 %) und Hyperglykämie (5 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren CRS (14 %), Pneumonie (9 %), COVID-19 (9 %) und Fieber (6 %).

Die Häufigkeit eines Abbruchs der Ordspono-Infusion aufgrund einer Nebenwirkung betrug 16 %. Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen betrug 14 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten, waren COVID-19 (2,4 %), Pneumonie (1,3 %) und Enzephalopathie (0,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf der Häufigkeit von Nebenwirkungen jeglicher Ursache, die in einer gepoolten Sicherheitspopulation identifiziert wurden – einer Population von 372 Patienten, die Odronextamab als Monotherapie in zwei offenen, multizentrischen Studien erhielten (Studie 1333 und Studie 1625), darunter

153 Patienten mit r/r FL und 219 Patienten mit r/r DLBCL. Die mediane Exposition gegenüber Odronextamab betrug 20,4 Wochen (Bereich: 0,4 bis 195,7 Wochen) (siehe Abschnitt 5.1 der FI).

Während der Entwicklung kamen zwei verschiedene Schemata zur schrittweisen Dosissteigerung zum Einsatz. Das Schema zur schrittweisen Dosissteigerung wurde modifiziert, um das CRS-Risiko zu mindern, nachdem 175 Patienten (74 mit r/r FL und 101 mit r/r DLBCL) in die Studie aufgenommen worden waren. Daten zu CRS und IRR werden für 197 Patienten (79 mit r/r FL und 118 mit r/r DLBCL) berichtet, die das empfohlene Schema zur schrittweisen Dosissteigerung erhielten.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend in Tabelle 7 der FI nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Häufigkeitskategorien sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit nach SOC und bevorzugter Bezeichnung dargestellt.

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei mit Ordspono behandelten Patienten

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Jeglicher Grad	Grad 3 oder 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
COVID-19-Infektion ^a	Sehr häufig	Häufig
Pneumonie ^b	Sehr häufig	Sehr häufig
Zytomegalievirus-Infektion ^c	Sehr häufig	Häufig
Infektion der oberen Atemwege ^d	Sehr häufig	Gelegentlich
Harnwegsinfektion	Sehr häufig	Häufig
Herpesvirus-Infektion ^e	Sehr häufig	Häufig
Infektion der Atemwege ^f	Häufig	Häufig
Pilzinfektion ^g	Häufig	Gelegentlich
Sinusitis	Häufig	Gelegentlich
Sepsis ^h	Häufig	Häufig
Bakteriämie	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Leukopenie	Sehr häufig	Häufig
Lymphopenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Febrile Neutropenie	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom ⁱ	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypokaliämie	Sehr häufig	Häufig
Appetit vermindert	Sehr häufig	Gelegentlich
Hyperglykämie	Sehr häufig	Häufig
Hyponatriämie	Sehr häufig	Häufig
Hypophosphatämie	Sehr häufig	Häufig
Hypomagnesiämie	Häufig	Keine gemeldet

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Jeglicher Grad	Grad 3 oder 4
Hypoalbuminämie	Häufig	Gelegentlich
Tumorlysesyndrom	Gelegentlich	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen		
Schlaflosigkeit	Sehr häufig	Gelegentlich
Gemütszustand verändert ^j	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Gelegentlich
Periphere Neuropathie	Häufig	Gelegentlich
Aphasie ^k	Gelegentlich	Gelegentlich
Neurotoxizität	Gelegentlich	Gelegentlich
Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom ^l	Gelegentlich	Keine gemeldet
Herzerkrankungen		
Tachykardie	Häufig	Häufig
Gefäßerkrankungen		
Hypotonie	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	Sehr häufig	Keine gemeldet
Dyspnoe	Sehr häufig	Gelegentlich
Interstitielle Lungenerkrankung	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	Sehr häufig	Häufig
Übelkeit	Sehr häufig	Gelegentlich
Abdominalschmerz ^m	Sehr häufig	Häufig
Obstipation	Sehr häufig	Keine gemeldet
Erbrechen	Sehr häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag ⁿ	Sehr häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	Sehr häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Ermüdung/Fatigue ^o	Sehr häufig	Häufig
Ödem ^p	Sehr häufig	Häufig
Untersuchungen		
Alaninaminotransferase erhöht	Sehr häufig	Häufig

Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Jeglicher Grad	Grad 3 oder 4
Aspartataminotransferase erhöht	Sehr häufig	Häufig
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Häufig	Häufig
Bilirubin im Blut erhöht	Häufig	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ⁱ	Sehr häufig	Häufig
Die Nebenwirkungen wurden basierend auf den allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen des National Cancer Institute (NCI CTCAE) Version 4.03 in Studie 1333 sowie Version 5.0 in Studie 1625 eingestuft. Das CRS wurde anhand der Konsenskriterien der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) eingestuft (Lee et al., 2019). ^a Umfasst COVID-19 und COVID-19-Lungenentzündung. ^b Umfasst durch Bakterien, Pilze und Viren verursachte Pneumonie, einschließlich CMV und PJP. ^c Umfasst CMV-Infektionen, Reaktivierungen und Virämie. ^d Umfasst Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege und virale Infektion der oberen Atemwege. ^e Umfasst Herpesvirus-Infektion und Herpes zoster. ^f Umfasst bakterielle Infektionen und Virusinfektionen. ^g Umfasst systemische, Schleimhaut- und Hautpilzinfektionen. ^h Umfasst bakterielle Sepsis, Sepsis durch Pseudomonas, Sepsis und septischen Schock. ⁱ CRS- und IRR-Ereignisse wurden nach Ermessen des Prüfarztes mit Handlungsempfehlung basierend auf dem Zeitpunkt des Auftretens nach Beginn der Infusion berichtet. Die Daten für diese Ereignisse werden bei Patienten berichtet, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden (N = 197). ^j Umfasst veränderten Gemütszustand, kognitive Störung, Enzephalopathie, Somnolenz, Verwirrheitszustand, Aufmerksamkeitsstörung und Desorientiertheit. ^k Umfasst Aphasie und Dysarthrie. ^l Eine Bewertung der Immuneffektorzellassozierten Enzephalopathie (ICE) wurde nicht systematisch durchgeführt. ^m Umfasst aufgetriebenen Bauch, abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Schmerzen Unterbauch und Schmerzen Oberbauch. ⁿ Umfasst Dermatitis, Erythem, makulo-papulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz und toxischen Hautausschlag. ^o Umfasst Asthenie, Ermüdung, Unwohlsein und Lethargie. ^p Umfasst lokalisiertes Ödem, generalisiertes Ödem und Lungenödem.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Bei Patienten mit r/r FL, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, betrug die CRS-Rate 58 %, darunter CRS Grad 1 (47 %), CRS Grad 2 (10 %) und CRS Grad 3 (1,3 %). Bei 32 % der Patienten mit r/r FL kam es zu einem Wiederauftreten des CRS. Bei Patienten mit r/r DLBCL, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, betrug die CRS-Rate 52 %, darunter CRS Grad 1 (35 %), CRS Grad 2 (16 %) und CRS Grad 3 (0,8 %). Bei 20 % der Patienten mit r/r DLBCL kam es zu einem Wiederauftreten des CRS.

Bei Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL (kombiniert), die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, kam es bei 24 % nach Tag 1 oder 2 von Zyklus 1, bei 29 % nach Tag 8 oder 9 von Zyklus 1 und bei 26 % nach Tag 15 oder 16 von Zyklus 1 zu einem CRS. Ab Zyklus 2 trat bei 22 % der Patienten ein CRS auf. Ab Zyklus 3 trat bei 4,6 % der Patienten ein CRS auf. Unter fortgesetzter Ordspono-Verabreichung nahmen Inzidenz und Schweregrad des CRS ab.

Von den Patienten, bei denen ein CRS auftrat, erlebten 96 % ein anfängliches CRS-Ereignis während der schrittweisen Dosissteigerung oder unter der ersten 80-mg-Dosis für r/r FL bzw. 160-mg-Dosis für r/r DLBCL; 3,7 % erlebten ihr erstes CRS-Ereignis nach ihrer zweiten 80-mg-Dosis für r/r FL bzw. 160-mg-Dosis für r/r DLBCL.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS ab dem Ende der Infusion über alle Dosen in der kombinierten Patientengruppe hinweg, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, betrug 19,8 Stunden (Bereich: -3,4 Stunden bis 9 Tage). Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des CRS vom Ende der Infusion an Tag 1 oder Tag 2 von Zyklus 1 betrug 6 Stunden (Bereich: -2,4 Stunden bis 4 Tage), an Tag 8 oder Tag 9 von Zyklus 1 22 Stunden (Bereich: 3,7 Stunden bis 5 Tage) sowie an Tag 15 oder Tag 16 von Zyklus 1 22 Stunden (Bereich: -3,4 Stunden bis 9 Tage). Bei 6,5 % der Patienten mit CRS kam es gleichzeitig mit dem CRS zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzymwerte (ALT [Alanin-Aminotransferase] oder AST $> 3 \times \text{ONG}$). Ein Patient (0,5 %) brach die Behandlung aufgrund von CRS dauerhaft ab.

99 % der CRS-Ereignisse klangen ab, und die mediane Dauer des CRS betrug 2 Tage (Bereich: 1 bis 10 Tage).

Vierundzwanzig (24) % der Patienten, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, erhielten zur Behandlung des CRS Tocilizumab; 26 % wurden Kortikosteroide verabreicht und 13 % erhielten sowohl Tocilizumab als auch Kortikosteroide.

14 % der Patienten, die mit dem empfohlenen Schema zur schrittweisen Dosissteigerung behandelt wurden, wurden wegen eines CRS ins Krankenhaus eingewiesen; die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts betrug 2,0 Tage (Bereich 1,0 bis 9,0 Tage).

Schwerwiegende Infektionen

Von den 153 Patienten mit r/r FL, die Ordspono erhielten, traten bei 44 % schwere Infektionen auf, davon Infektionen Grad 3 bei 27 % und Infektionen Grad 4 bei 2,6 % der Patienten. Infektionen, die innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis tödlich verliefen, traten bei 8 % (13/153) der Patienten auf; von diesen Infektionen waren 62 % (8/13) auf eine COVID-19-Infektion zurückzuführen. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen Grad 3 oder höher waren COVID-19 (9 %), Pneumonie (8 %), COVID-19-Lungenentzündung (7 %), Zytomegalievirus-Infektion (3,3 %), Harnwegsinfektion (2,6 %), Sepsis (2,6 %) und die Reaktivierung einer Zytomegalie-Virusinfektion (2,0 %).

Von den 219 Patienten mit r/r DLBCL, die Ordspono erhielten, traten bei 33 % schwere Infektionen auf, davon Infektionen Grad 3 bei 20 % und Infektionen Grad 4 bei 0,9 % der Patienten. Infektionen, die innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis tödlich verliefen, traten bei 9 % (19/219) der Patienten auf; von diesen Infektionen waren 42 % (8/19) auf eine COVID-19-Infektion zurückzuführen. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen Grad 3 oder höher waren Pneumonie (10 %), COVID-19 (6 %), *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (3,7 %), Sepsis (3,2 %) und COVID-19-Lungenentzündung (2,7 %).

Neurologische Toxizität

Unter den 372 Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL, die Ordspono erhielten, waren die häufigsten neurologischen Toxizitäten jeglichen Grads Kopfschmerzen (13 %), Schwindelgefühl (8 %), Angst (4,3 %) und Verwirrheitszustand (3,5 %) sowie Enzephalopathie (3 %). Neurologische Nebenwirkungen des Grads 3 oder 4 traten bei 7 % der Patienten auf. Bei einem Patienten (0,3 %) wurde ein ICANS-Ereignis (Grad 2) berichtet.

Tumorlysesyndrom

Unter den 372 Patienten mit r/r FL oder r/r DLBCL, die Ordspono erhielten, wurde TLS bei 0,5 % der Patienten (N = 2) berichtet; beide Ereignisse hatten den Grad 3. Bei diesen Ereignissen war der Beginn des TLS an Tag 2 und Tag 7 und beide klangen innerhalb von 2 Tagen ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

Eine Überdosierung von mehr als dem Doppelten der empfohlenen Dosis wurde bei Patienten berichtet, die Ordspono nahmen. Bei einigen dieser Patienten traten Symptome auf, die mit den bekannten Risiken von Ordspono übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.8 der FI). Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und eine angemessene symptomatische Behandlung sollte eingeleitet werden.

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.

Gemäß Annex IIb des EPAR handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Annex 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.

In Annex IId des EPAR sind folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ aufgeführt [1]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Orspono vermarktet wird, alle Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Orspono verwenden, Zugang zu der Patientenkarte haben/diese erhalten. Diese informiert die Patienten über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) und der

neurologischen Toxizität, einschließlich des Immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS), und erläutert sie. Für Angehörige von Gesundheitsberufen, die den Patienten behandeln, enthält die Patientenkarte außerdem wichtige Informationen darüber, dass der Patient mit Ordspono behandelt wird und dies zu einem CRS und einer neurologischen Toxizität, einschließlich ICANS, führen kann.

Die Patientenkarte muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome des CRS und neurologischer Toxizität, einschließlich ICANS.
- Eine Erinnerung, dass Patienten angewiesen werden sollten, für mindestens 24 Stunden nach der Verabreichung jeder Dosis innerhalb der schrittweisen Steigerung der Ordspono-Dosis und nach der ersten vollen Dosis in der Nähe einer qualifizierten Gesundheitseinrichtung zu bleiben.
- Eine Beschreibung, wann dringend die medizinische Hilfe einer Fachkraft oder eines Notarztes in Anspruch zu nehmen ist, sollten Anzeichen und Symptome eines CRS oder einer neurologischen Toxizität, einschließlich ICANS, auftreten
- Die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes

Für Odronextamab (Ordspono®) liegt zudem ein Annex IV des EPAR vor, mit folgenden „Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter ‚Besonderen Bedingungen‘“ [1]:

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß dem EU-Risk-Management-Plan (RMP) [2], die zusammenfassend auch im EPAR zu Odronextamab (Ordspono®) [3] veröffentlicht sind, sind im Folgenden tabellarisch zusammengefasst:

Tabelle 3-18: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EU-Risk-Management-Plan (RMP)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation: Fachinformation: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation: Abschnitte 2 und 4 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen: Fachinformation: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.7 Gebrauchsinformation: Abschnitte 2, 3 und 4 Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation: Rechtlicher Status: Odronextamab ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung und die Therapie darf nur von in der Anwendung von onkologischen Therapien qualifiziertem medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Patientenkarte (<i>siehe auch Abschnitt 3.4.3</i>)
Schwerwiegende Infektionen	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation: Fachinformation: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation: Abschnitte 2 und 4 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen: Fachinformation: Abschnitte 4.2 und 4.4 Gebrauchsinformation: Abschnitte 2 und 4 Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation: Rechtlicher Status: Odronextamab ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung und die Therapie darf nur von in der Anwendung von onkologischen Therapien qualifiziertem medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <i>Keine</i>
Neurologische Toxizität, einschließlich ICANS	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation: Fachinformation: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation: Abschnitte 2 und 4 Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos vorsehen: Fachinformation: Abschnitte 4.2 und 4.4 Gebrauchsinformation: Abschnitte 2 und 4

	Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation: Rechtlicher Status: Odronextamab ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung und die Therapie darf nur von in der Anwendung von onkologischen Therapien qualifiziertem medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Patientenkarte (<i>siehe auch Abschnitt 3.4.3</i>)
Wichtige potenzielle Risiken	
Risiko der Überdosierung aufgrund von Medikationsfehlern	Routine-Risikokommunikation in Fach- und Gebrauchsinformation: Fachinformation: Abschnitte 4.2 und 4.9 Weitere Routinemaßnahmen außerhalb der Produktinformation: Odronextamab unterliegt der Verschreibungspflicht
Fehlende Informationen	
Langzeitdaten zur Sicherheit	<i>Keine gesonderten Maßnahmen zur Risikominimierung</i>
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>cytokine release syndrome</i>); ICANS: Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>); RMP: EU-Risk-Management-Plan.	

Die im RMP vorgesehenen Maßnahmen zur Risikominimierung werden, wie in Tabelle 3-18 dargestellt, in Deutschland umfassend umgesetzt. Die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen wird anhand von Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten erfasst und beurteilt und im Rahmen regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsberichte (PSUR; *periodic safety update reports*) kommuniziert.

Neben Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten werden zudem die folgenden zwei weiteren klinischen Studien mit Odronextamab durchgeführt, um die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Odronextamab zu bestätigen und insbesondere die identifizierten Risiken von CRS, schwerwiegenden Infektionen und neurologischer Toxizität inkl. ICANS sowie die fehlenden Informationen im Hinblick auf Langzeitdaten zur Sicherheit zu adressieren:

- R1979-HM-2299 (OLYMPIA-4): *A phase 3, randomised, open-label study evaluating the efficacy and safety of odronextamab versus Standard of Care therapy in participants with R/R aggressive B-cell non-Hodgkin Lymphoma*. Frist für die Vorlage des finalen Studienberichts: November 2028
- R1979-ONC-22102 (OLYMPIA-5): *A phase 3, open-label, randomized study to compare the efficacy and safety of odronextamab in combination with lenalidomide versus rituximab in combination with lenalidomide in R/R participants with FL and MZL*. Frist für die Vorlage des finalen Studienberichts: September 2031

Beide Studien sind Bedingung für die Zulassung von Ordspono[®], das eine Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“ erhalten hat.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen 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 Angaben in Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation von Ordspono[®] und dem EPAR einschließlich der Zusammenfassung des RMP entnommen [1-3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) (2024): Ordspono[®]; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: November 2024. [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_de.pdf.
2. Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) (2024): EU Risk Management Plan Ordspono (Odronextamab). [Zugriff: 10.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/ordspono-epar-risk-management-plan_en.pdf.

3. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2024): Public assessment report Ordspono (EPAR), Procedure No. EMEA/H/C/006215/0000. [Zugriff: 27.11.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ordspono-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, 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 3-19 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

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

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-20: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num-mer	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulas-sungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prü-fungsteil-nehmer über alle Prüf-stellen		Anzahl der Prü-fungsteil-nehmer an deut-schen Prüf-stellen
1	R1979-HM-1333 (ELM-1)	<u>Clinicaltrials.gov:</u> NCT02290951 [1] <u>EU-CTR:</u> 2015-004491-30 ¹	laufend	01.05.2023 [2]	ja	[3]	Alle B-NHL-Kohorten		
							182	34	
							Kohorten DLBCL+FL		
							162	32	
2	R1979-ONC-1625 (ELM-2)	<u>Clinicaltrials.gov:</u> NCT03888105 [4] <u>EU-CTR:</u> 2017-002139-41 [5]	laufend	27.07.2022 [6] ²	ja	[7]	Alle B-NHL-Kohorten		
							500	4	
							Kohorten DLBCL+FL		
							347	2	
Gesamt							Alle B-NHL-Kohorten		
							682	38	
							Kohorten DLBCL+FL		
							509	34	
In Prozent (%)							Alle B-NHL-Kohorten		5,57 %
							Kohorten DLBCL+FL		6,68 %
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) 1) Der Registereintrag zu ELM-1 im EU-CTR ist nicht veröffentlicht, da Einträge zu Phase-I-Studien im EU-CTR nur veröffentlicht werden, wenn sie eine pädiatrische Population umfassen oder Teil eines Pädiatrischen Prüfplans sind. 2) Das angegebene Datum bezieht sich auf den Einschluss des letzten Patienten in der globalen Auswertungskohorte zur Wirksamkeit für DLBCL und FL. In anderen Kohorten ist die Rekrutierung noch laufend, siehe Text. B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EU-CTR: <i>European Union Clinical Trials Register</i> ; FL: Follikuläres Lymphom.									

Relevante Studien und Studienkohorten zur Ermittlung der Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen

Für die Ermittlung der Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen im Rahmen klinischer Prüfungen mit Odronextamab im vorliegenden Anwendungsgebiet sind gemäß den

obigen Anforderungen der Modulvorlage die beiden zulassungsbegründenden Studien ELM-1 und ELM-2 relevant. Für die aus zwei separaten Teilen bestehende Studie ELM-1 ist nur Teil A relevant, in dem Odronextamab in der zugelassenen Darreichungsform untersucht wurde. Teil B, der nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt wurde, da Odronextamab in einer abweichenden Darreichungsform und Dosierung untersucht wurde [8], und der entsprechend nicht der Zulassungsbehörde übermittelt wurde [9-11], wird daher zur Ermittlung der Anteile an Prüfungsteilnehmern an deutschen Prüfstellen nicht herangezogen.

Sowohl ELM-1 (Teil A) als auch ELM-2 umfassen jeweils mehrere indikationsspezifische Kohorten, darunter Kohorten für die zugelassenen Anwendungsgebiete r/r DLBCL und r/r FL, aber auch für weitere Entitäten eines B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms (Mantelzelllymphom [MCL], Marginalzonenlymphom [MZL], Sonstige B-NHL) sowie, im Falle von ELM-1, für chronisch lymphatische Leukämie (CLL). Gemäß den FAQ (Antworten auf häufig gestellte Fragen) des G-BA sind zur Ermittlung des Anteils an Prüfungsteilnehmern an deutschen Prüfstellen diejenigen Kohorten zu berücksichtigen, die in Abschnitt 2.7.3 und/oder 2.7.4 des CTD an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden [12]. Sowohl für ELM-1 als auch ELM-2 wurden gemäß Abschnitt 2.7.4 des CTD Daten aller Kohorten zu B-Zell-NHL (d. h. DLBCL, FL, MCL, MZL, Sonstige B-NHL) an die Zulassungsbehörde übermittelt [10], sodass diese Kohorten in Tabelle 3-20 zur Ermittlung der Patientenanteile berücksichtigt werden. Die CLL-Kohorte der Studie ELM-1, die der Zulassungsbehörde nicht übermittelt wurde, wird hingegen nicht einbezogen.

Da die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Odronextamab im Rahmen des Zulassungsprozesses jedoch primär auf Daten der Kohorten für DLBCL und FL beruht [9-11], werden in Tabelle 3-20 zusätzlich auch die entsprechenden Patientenanteile nur der Studienteilnehmer mit r/r DLBCL oder r/r FL ausgewiesen.

Für ELM-1 ist die Rekrutierung aller Kohorten abgeschlossen, sodass die in Tabelle 3-20 angegebenen Patientenzahlen zu ELM-1 den finalen Stand darstellen. Für ELM-2 ist die Rekrutierung hingegen noch nicht vollständig abgeschlossen. Zwar ist die Rekrutierung der globalen DLBCL- und FL-Kohorten abgeschlossen [6], jedoch ist die Rekrutierung weiterer Studienteilnehmer in Japan- und China-spezifischen Extensionskohorten zur Erfüllung spezifischer Zulassungsanforderungen in diesen Ländern noch laufend; zudem ist die Rekrutierung für die MCL- und MZL-Kohorten noch laufend [4, 13]. Der Vollständigkeit halber und aus Transparenzgründen werden in Tabelle 3-20 die entsprechenden Patientenzahlen und -anteile dennoch umfänglich angegeben, mit Stand zum 05.05.2025 [7]. Dies entspricht einem konservativen Vorgehen: würden Kohorten von ELM-2, in denen die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen ist, aus der Berechnung ausgenommen, so würden die studienübergreifenden Anteile an in deutschen Prüfstellen eingeschlossenen Patienten steigen [3, 7].

Resultierende Anteile an Prüfungsteilnehmern an deutschen Prüfstellen

Wie in Tabelle 3-20 dargestellt, wurden über beide Studien und alle B-NHL-Kohorten hinweg 38 von insgesamt 682 Studienteilnehmern an deutschen Prüfzentren eingeschlossen [3, 7], entsprechend einem Anteil von ca. 5,57 %.

Bezogen auf die Studienteilnehmer in den primär zulassungsrelevanten DLBCL- und FL-Kohorten lag der Patientenanteil an deutschen Prüfzentren über beide Studien hinweg bei 34 von 509 Patienten, entsprechend ca. 6,68 % [3, 7].

Unter den Studienteilnehmern, die aufgrund eines FL eingeschlossen wurden, lag der Patientenanteil an deutschen Prüfzentren bei ca. 5,56 % (11 von 198 Studienteilnehmern) [3, 7].

Wie oben bereits angegeben, würden die studienübergreifenden Anteile an in deutschen Prüfstellen eingeschlossenen Patienten steigen, wenn Kohorten von ELM-2, in denen die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen ist, aus der Berechnung ausgenommen würden [3, 7].

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Regeneron Pharmaceuticals (2015): R1979-HM-1333|2015-004491-30|2024-514938-20-00 - Study to Investigate the Safety and Tolerability of Odronextamab in Patients With CD20+ B-Cell Malignancies (NCT02290951). Stand des Eintrags: 05.11.2024. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290951>
2. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): Clinical Study Report R1979-HM-1333 Interim Analysis. VERTRAULICH.
3. Regeneron Pharmaceuticals, Inc., (2025): Patient Enrollment by Center (Full Analysis Set) – Studie R1979-HM-1333 (ELM-1). VERTRAULICH.
4. Regeneron Pharmaceuticals (2019): R1979-ONC-1625|2017-002139-41|2024-511747-25-00 - A Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of Odronextamab in Adult Patients With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Been Previously Treated With Other Cancer Therapies (NCT03888105). Stand des Eintrags: 25.04.2025. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888105>
5. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2019): R1979-ONC-1625 - An Open-Label Study to Assess the Anti-Tumor Activity and Safety of REGN1979, an anti CD20 x anti-CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (2017-002139-41). [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002139-41
6. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): Clinical Study Report R1979-ONC-1625, Interim. VERTRAULICH.
7. Regeneron Pharmaceuticals, Inc., (2025): Patient Enrollment by Center (Full Analysis Set) – Studie R1979-ONC-1625 (ELM-2). VERTRAULICH.
8. Regeneron Pharmaceuticals, Inc., (2023): Clinical Study Protocol R1979-HM-1333, Version: Amendment 19. VERTRAULICH

9. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy Odronextamab (DLBCL). VERTRAULICH.
10. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): CTD 2.7.4 Summary of Clinical Safety Odronextamab (FL grade 1-3a, DLBCL). VERTRAULICH.
11. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2023): CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy Odronextamab (FL). VERTRAULICH.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung - Welche Studien sind in Abschnitt 3.6 einschließlich der Tabelle 3.11 in der Anlage II.5 der Verfahrensordnung zu berücksichtigen? [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#welche-studien-sind-in-abschnitt-36-einschlieslich-der-tabelle-311-in-der-anlage-ii5-der-verfahrensordnung-zu-beruecksichtigen>.
13. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2024): Clinical Study Protocol R1979-ONC-1625, Version: Amendment 7 Global. VERTRAULICH.