

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Odronextamab (Ordspono[®])

Regeneron GmbH

Modul 3 A

*Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges
B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) 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	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	89
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	91
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	92
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	94
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	96
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	96
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	111
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	112
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	115
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	115
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	117
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	118

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	119
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	122

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Lugano-Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation zur Stadieneinteilung	23
Tabelle 3-2: 3-Jahres-Überlebensraten beim DLBCL unter einer Rituximab-haltigen Erstlinientherapie in Abhängigkeit von der IPI-Risikogruppe.....	24
Tabelle 3-3: 5-Jahresprävalenz des DLBCL in Deutschland der Jahre 2018–2022 nach Altersgruppe und Geschlecht	33
Tabelle 3-4: Inzidenz des DLBCL in Deutschland nach Altersgruppe und Geschlecht der Jahre 2018–2022	35
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-10: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	77
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	86
Tabelle 3-14: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung.....	88
Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen - Kosten pro Patient pro Jahr.....	89
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	90
Tabelle 3-17: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EU-Risk-Management-Plan (RMP)	113
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	117
Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	120

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapie des DLBCL bei Progress/Refraktärität/Rezidiv (Zweit- und Drittlinientherapie).....	27
Abbildung 3-2: Schritte zur Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Aktiviert-B-Zell-ähnlich (<i>activated B-cell-like</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CAR	<i>Chimeric antigen receptor</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
COO	Ursprungszelle (<i>cell of origin</i>)
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>
DCO	<i>Death certificate only</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>

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
FI	Fachinformation
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Keimzentrumsartig (<i>germinal center B-cell-like</i>)
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDCT	Hochdosischemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
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>
IPI	Internationaler prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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>

Abkürzung	Bedeutung
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>
NE	Nicht auswertbar (<i>not evaluable</i>)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ONG	Obere Normgrenze
PBD	Pyrrolobenzodiazepin
PES	Polyethersulfon
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>)
PJP	<i>Pneumocystis jirovecii</i> -Pneumonie
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (<i>periodic safety update reports</i>)
PTLD	Posttransplantationslymphom (<i>post-transplantation lymphoproliferative disorder</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin
R-GDP	Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
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

Abkürzung	Bedeutung
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI
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 rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien“ [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Odronextamab im Anwendungsgebiet des r/r DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien ist gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse aus Sicht von Regeneron:

a1) Für Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Axicabtagen ciloleucel,
- Lisocabtagen maraleucel,
- Tisagenlecleucel.

a2) Für Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie **nicht** infrage kommen:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Epcoritamab,

- Glofitamab,
- Loncastuximab tesirin.

Der G-BA hat in kürzlichen Nutzenbewertungsverfahren (indikationsübergreifend) den Begriff „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ 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-017 geführt wird, fand am 10. April 2024 als Videokonferenz statt [4]. Im Rahmen der Beratung hat der G-BA eine Aufteilung des Anwendungsgebiets in zwei Teilpopulationen vorgenommen und die folgende zVT bestimmt:

- a1) Für Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen ciloleucel,
- Lisocabtagen maraleucel,
- einer Induktionstherapie mit
 - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) *oder*
 - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
 - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,
- einer Induktionstherapie mit

- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) *oder*
- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) *oder*
- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.

a2) Für Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation **nicht** infrage kommen:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
- Tafasitamab + Lenalidomid,
- Monotherapie Pixantron,
- Bestrahlung.

Wie nachfolgend erläutert, folgt Regeneron prinzipiell der vom G-BA im Rahmen der Beratung bestimmten zVT für zwei separate Teilpopulationen; jedoch ist aus Sicht von Regeneron vor dem Hintergrund der sich dynamisch wandelnden Therapielandschaft jeweils zwingend eine Aktualisierung der von der zVT umfassten Therapieoptionen notwendig, um die patienten-individuell bestmögliche (Vergleichs-)Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse umfassend abzubilden. Hieraus ergibt sich auch ein Anpassungsbedarf hinsichtlich der Kriterien zur Aufteilung der Patientenpopulation auf die zwei Teilpopulationen.

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.

Prinzipiell folgt Regeneron der zVT-Bestimmung des G-BA für zwei getrennte Teilpopulationen. 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 die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab sowie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab tesirin als hochwirksame und spezifisch für mehrfach vorbehandelte Patienten zugelassene Wirkstoffe als Bestandteil der

zVT zu berücksichtigen. Umgekehrt können einige Therapieoptionen, deren therapeutische Relevanz in fortgeschrittenen Therapielinien sich deutlich verringert hat, nicht länger 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 einer ganzen Reihe innerhalb weniger Jahre neu zugelassener Therapieoptionen spezifisch im vorliegenden Anwendungsgebiet des r/r DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien und damit einhergehend veränderter Therapiealgorithmen – 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 wesentlich auf den Empfehlungen in Leitlinien beruht, die schon vor der Zulassung mehrerer neuartiger Wirkstoffe spezifisch für das vorliegende Anwendungsgebiet erstellt wurden, 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 nachfolgend dargestellte Aktualisierungsbedarf der von der zVT umfassten Therapieoptionen, um eine patientenindividuell bestmögliche und zweckmäßige Behandlung abzubilden.

Patientenpopulation a1):

Für Patienten, die für CAR-T-Zelltherapien oder eine Stammzelltransplantation (SZT) infrage kommen, sah der G-BA alle im Anwendungsgebiet zugelassenen CAR-T-Zelltherapien und sowohl die autologe als auch die allogene SZT, jeweils nach einer Rituximab-basierten platinhaltigen Salvage-Chemoimmuntherapie (Induktion) gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT), als zweckmäßige Optionen im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe an. Eine SZT nach Chemoimmuntherapie wurde hierbei „insbesondere nach bereits erfolgter CAR-T-Zelltherapie oder für Patientinnen und Patienten, die für eine solche nicht geeignet sind“ als „Therapiestandard“ angesehen. Empfehlungen für eine bevorzugte Erwägung einer SZT (nach Chemoimmuntherapie und anschließender HDCT) finden sich noch in älteren Leitlinien [5, 6], darunter auch der deutschen S3-Leitlinie, die die maßgebliche Quelle für die zVT-Bestimmung des G-BA darstellte, jedoch mit einem Recherchezeitraum bis Juni 2022 bereits vor der Zulassung mehrerer neuer Therapieoptionen im Anwendungsgebiet erstellt wurde. Aktuellere Leitlinien – wie die deutsche Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und die US-amerikanische Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), zu der eine Vorgängerversion auch in der Evidenzrecherche des G-BA zum Beratungsgespräch für Odronextamab identifiziert worden war [7] – empfehlen eine SZT nach Chemoimmuntherapie und HDCT nicht mehr als regelhafte Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet [8, 9].

So wird in der NCCN-Leitlinie eine SZT zur Behandlung des r/r DLBCL ab der Drittlinie nur noch nachrangig in Erwägung gezogen und regelhaft als Therapieoption in der Zweitlinie (v. a.

im Falle eines Rezidivs mehr als 12 Monate nach der Erstlinientherapie) angesehen. Vielmehr empfiehlt die NCCN-Leitlinie als „*preferred regimens*“ neben CAR-T-Zelltherapien die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab sowie unter „*other recommended regimens*“ das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab tesirin [9]. In der deutschen Leitlinie der DGHO wird eine autologe SZT nicht als Therapieoption in der dritten oder einer späteren Therapielinie aufgeführt. Eine allogene SZT wird als nicht regelhafte Option nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie diskutiert; beispielsweise „kann eine allogene Stammzelltransplantation in Einzelfällen erwogen werden“, wenn „z. B. mit einem bispezifischen Antikörper keine komplette metabolische Vollremission erzielt werden kann“ [8].

Folglich ergeben sich aus Sicht von Regeneron auf Basis des aktuellen Stands der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse und im Einklang mit dem Behandlungsstandard im deutschen Versorgungskontext zwei wesentliche Änderungen für Patientenpopulation a1): Zum einen ist nur noch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie als Kriterium für die Zuteilung zu Patientenpopulation a1) zu berücksichtigen, da die CAR-T-Eignung in der klinischen Praxis das alleinige maßgebliche Kriterium zur therapeutischen Entscheidungsfindung darstellt. Zum anderen ist die Chemoimmuntherapie gefolgt von einer HDCT und anschließenden autologen oder allogenen SZT aufgrund des deutlich verringerten therapeutischen Stellenwerts und des im Vergleich zu CAR-T-Zelltherapien und weiteren Wirkstoffen wie bispezifischen Antikörpern nachrangigen Einsatzes nicht mehr regelhaft als zweckmäßig anzusehen und somit nicht länger als Bestandteil der zVT zu berücksichtigen. Im Einklang hiermit geht auch aus der Stellungnahme der DGHO im Rahmen des Beratungsgesprächs und den Aussagen klinischer Sachverständiger in verschiedenen mündlichen Anhörungen zu Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet deutlich hervor, dass medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften aufgrund der weiteren Etablierung der CAR-T-Zelltherapien und der Verfügbarkeit neuer bevorzugter Therapiealternativen den Stellenwert einer HDCT und SZT in der dritten oder einer späteren Therapielinie als sehr limitiert (allogene SZT) bzw. als gar nicht mehr gegeben (autologe SZT) ansehen [4, 10-12]. Des Weiteren wurde übereinstimmend dargelegt, dass die Hochdosisfähigkeit der Patienten als Kriterium für die Therapieentscheidung keine wesentliche Rolle mehr spielt und vielmehr die Eignung oder Nicht-Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie allein ausschlaggebend für die Therapieentscheidung ist [8, 10, 12].

Zusammengefasst ist die zVT für Patientenpopulation a1) aus Sicht von Regeneron:

Für Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Axicabtagen ciloleucel,
- Lisocabtagen maraleucel,
- Tisagenlecleucel.

Patientenpopulation a2):

Für Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder eine SZT nicht infrage kommen, sah der G-BA zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs folgende vier Therapieoptionen als Bestandteil

der zVT im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe an: Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Pixantron als Monotherapie, Bestrahlung. Wie bereits mit den obigen Erläuterungen zu Patientenpopulation a1) ausgeführt, ist aus Sicht von Regeneron die Eignung für eine SZT nicht mehr als Kriterium für die Zuteilung von Patienten zu einer Teilpopulation zu berücksichtigen, da keine regelhafte therapeutische Relevanz einer SZT mehr besteht und für die Therapieentscheidung primär die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie maßgeblich ist. Ungeachtet dessen stellen die vom G-BA für Patientenpopulation a2) benannten Therapieoptionen aus Sicht von Regeneron gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen und Ausführungen medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften nicht (mehr) die bestmögliche und zweckmäßige Behandlung des r/r DLBCL ab der dritten Therapielinie dar; vielmehr sind neuere gezielte Therapieoptionen mit höherer Wirksamkeit zu berücksichtigen.

Insbesondere für Pixantron betonten klinische Sachverständige im Rahmen einer früheren Nutzenbewertung deutlich die äußerst geringe therapeutische Relevanz (ausschließlich bei einzelnen Patienten zur Symptomlinderung) und den mangelnden klinischen Nutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet [10], im Einklang mit der zum Beratungsgespräch eingegangenen Stellungnahme der DGHO und den aktuellen Leitlinien von DGHO und NCCN, die jeweils Pixantron gar nicht als Therapieoption in Erwägung ziehen [8, 9]. Auch die ältere S3-Leitlinie hatte keine konkrete Empfehlung für Pixantron ausgesprochen [5]. Ein höchstens in Einzelfällen erwogener, rein symptomlindernder Einsatz von Pixantron ist aus Sicht von Regeneron ungeeignet als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Patientenkollektiv, für das eine gezielte antitumorale Therapie mit dem Ziel einer langfristigen Remission infrage kommt, insbesondere vor dem Hintergrund mehrerer verfügbarer wirksamer Alternativen (siehe unten). Pixantron kommt zudem aufgrund fehlender Verfügbarkeit im deutschen Markt nicht als zVT infrage. Die Zulassung von Pixuvri® in der EU wurde vom Zulassungsinhaber nicht verlängert und das Produkt zum 15.06.2024 in Deutschland außer Vertrieb gemeldet [13, 14]. Die zu diesem Zeitpunkt noch im Markt befindliche Ware war laut Hersteller nur bis April 2025 verwendbar [14]. Sonstige Präparate mit dem Wirkstoff Pixantron sind im deutschen Markt derzeit nicht verfügbar. In einem kürzlichen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Epcoritamab im gleichen Anwendungsgebiet wurde entsprechend Pixantron vom G-BA nicht mehr als Teil der zVT benannt [15].

Eine Strahlentherapie wurde vom G-BA als Teil der zVT berücksichtigt, da sie „entsprechend der S3-Leitlinie eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation darstellen“ könne [4]. Das Anwendungsgebiet von Odronextamab umfasst jedoch ausschließlich Patienten, die für eine zielgerichtete systemische Therapie wie Odronextamab geeignet sind und sich demnach nicht in palliativer Situation befinden. Gemäß Leitlinienempfehlungen und Aussagen klinischer Sachverständiger kommt eine Strahlentherapie als supportive Maßnahme, beispielsweise bei Schmerzen in palliativer Situation, infrage [5], jedoch nicht als Ersatz für eine zielgerichtete systemische Therapie (siehe hierzu z. B. Aussagen klinischer Sachverständiger zum sehr begrenzten Indikationsgebiet der Bestrahlung in verschiedenen mündlichen Anhörungen zu Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet [10, 16]). Aus Sicht von Regeneron kann eine Strahlentherapie im vorliegenden

Anwendungsgebiet folglich nur als supportive Maßnahme in Einzelfällen – zusätzlich zu einer systemischen Therapie – infrage kommen und ist somit nicht als Vergleichstherapie für eine gezielte systemische Therapie geeignet.

Die weiterhin vom G-BA benannten Kombinationstherapien Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab und Tafasitamab + Lenalidomid werden in Leitlinien regelhaft als Optionen der Zweitlinienbehandlung für die Patientengruppe a2) empfohlen [5, 8, 9]. Darüber hinaus ist Rituximab schon in der Erstlinientherapie Standard für nahezu alle Patienten (als Bestandteil eines Immunchemotherapieregimes wie z. B. R-CHOP) und auch Polatuzumab Vedotin kommt für einen erheblichen Anteil an Patienten bereits in der Erstlinie zum Einsatz (v. a. für Patienten mit einem IPI-Score [*International Prognostic Index*] von 2–5; insbesondere in Kombination mit dem sog. R-CHP-Immunchemotherapieregime) [5, 8, 9]. Somit ist die Kombination Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab nur noch für ausgewählte Patienten eine aussichtsreiche Option in der dritten oder späteren Linie. Hinzu kommt, dass Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zell-Funktion induziert und somit die Durchführbarkeit oder Wirkung möglicher T-Zell-abhängiger Folgetherapien, darunter insbesondere bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien, beeinträchtigen kann [5, 8, 9]. In Bezug auf die Kombination Tafasitamab + Lenalidomid diskutiert die deutsche S3-Leitlinie eine Unterrepräsentation von (primär) refraktären Patienten und eine Selektion von Patienten mit tendenziell günstigerer Prognose in der zulassungsbegründenden Studie, sodass die Datenlage für das hier relevante, prognostisch ungünstige Patientenkollektiv nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien als sehr begrenzt anzusehen ist [5]. Tatsächlich konnten die Daten in einer retrospektiven *Real-World*-Analyse nicht bestätigt werden [17], wie auch die DGHO in ihrer Leitlinie betont [8]. Zudem zeigten Subgruppenanalysen der Zulassungsstudie einen deutlichen Trend zu schlechteren Ergebnissen für Patienten mit zwei oder mehr Vorthérapien im Vergleich zu Patienten mit nur einer Vorthérapie [5]. Auch im Hinblick auf Erfahrungen aus dem deutschen Versorgungsalltag wiesen klinische Sachverständige im Rahmen der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Loncastuximab tesirin darauf hin, dass Tafasitamab + Lenalidomid wegen mangelnder Wirksamkeit in späten Therapielinien früh eingesetzt werden sollte und dass in späteren Therapielinien andere Wirkstoffe wie beispielsweise Loncastuximab tesirin (siehe unten) vorzuziehen sind [10]. Zudem hat möglicherweise auch die Anwendung des anti-CD19-Antikörpers Tafasitamab einen negativen Einfluss auf die Effektivität einer eventuellen nachfolgenden CD19-gerichteten CAR-T-Zelltherapie [8, 9]. Aus diesen Gründen besteht aus Sicht von Regeneron keine regelhafte Indikation der diskutierten Kombinationstherapien in der dritten oder einer späteren Therapielinie, sodass sie nicht als regelhafter Bestandteil der zVT für Odronextamab erachtet werden.

Vielmehr sind aus Sicht von Regeneron die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab sowie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab tesirin als zweckmäßig anzusehen. Diese neuartigen, zielgerichteten Therapieoptionen sind jeweils explizit für das vorliegende Anwendungsgebiet der Behandlung nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien zugelassen und konnten eine hohe Wirksamkeit spezifisch in einem entsprechenden, stark vorbehandelten Patientenkollektiv nachweisen [18–20]. Aktuelle Leitlinien, die nach der Zulassung dieser Wirkstoffe erstellt wurden, sprechen bereits deutliche

Empfehlungen für deren Einsatz aus. So empfiehlt die NCCN-Leitlinie Epcoritamab und Glofitamab neben CAR-T-Zelltherapien als „*preferred regimens*“ zur Behandlung des r/r DLBCL ab der Drittlinie sowie Loncastuximab tesirin unter „*other recommended regimens*“ [9]. Die DGHO-Leitlinie empfiehlt Epcoritamab oder Glofitamab regelhaft, insbesondere nach Versagen auf eine CAR-T-Zelltherapie, aber auch – neben Loncastuximab tesirin – als Option für Patienten, die aufgrund ihres allgemeinen Gesundheitszustands schon in früheren Linien nicht für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kamen [8]. Dies deckt sich mit der Position der DGHO in ihrer Stellungnahme zum Beratungsgespräch zu Odronextamab [4]. Im Einklang hiermit wurde aus den Aussagen klinischer Sachverständiger im Rahmen mehrerer kürzlicher Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet deutlich, dass neue Substanzen, insbesondere die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab, bereits den Therapiestandard im deutschen Versorgungskontext v. a. nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie darstellen [10-12, 16]. Seit Kurzem ist Glofitamab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht nur als Monotherapie, sondern auch in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin zugelassen (für Patienten mit einem nicht anderweitig spezifizierten DLBCL, die für eine autologe SZT nicht geeignet sind) [19]. Diese Kombinationstherapie könnte in Zukunft ebenfalls eine relevante Rolle im Anwendungsgebiet spielen; zum jetzigen Zeitpunkt erachtet Regeneron jedoch primär die bereits etablierte und in Leitlinien empfohlene Anwendung als Monotherapie als Bestandteil der zVT.

Zusammengefasst ist die zVT für Patientenpopulation a2) aus Sicht von Regeneron:

Für Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie **nicht** infrage kommen:

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- Epcoritamab,
- Glofitamab,
- Loncastuximab tesirin.

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-017 [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 eingegangene Stellungnahme 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-017. VERTRAULICH.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL [Zugriff: 15.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OL1_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.

6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2016): Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. [Zugriff: 03.01.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2024): Onkopedia-Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Stand: Januar 2024). [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
9. 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.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Loncastuximab tesirin (D-936). [Zugriff: 19.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-955/2023-09-25_Wortprotokoll_Loncastuximab-Tesirin_D-936.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Axicabtagen-Ciloleucel (D-953). [Zugriff: 27.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-968/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-953.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Polatuzumab Vedotin (D-1012 + D-1013). [Zugriff: 12.05.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1041/2024-05-06_Wortprotokoll_Polatuzumab-Vedotin_D-1012.pdf.
13. Europäische Kommission (EC) (2024): Union Register of not active medicinal products for human use - Pixuvri (EU/1/12/764). [Zugriff: 21.06.2024]. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h764.htm>.
14. Servier Deutschland GmbH (2024): PIXUVRI® (Pixantron) – Information über die Beendigung der Vermarktung (Pressemitteilung). [Zugriff: 21.06.2024]. URL: <https://servier.de/pressemitteilungen/pixuvri-pixantron-information-ueber-die-beendigung-der-vermarktung/>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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 Vorthérapien). [Zugriff: 13.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7164/2025-04-17_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-1133.pdf.
16. 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.
17. Qualls DA, Lambert N, Caimi PF, Merrill M, Pullarkat P, Godby RC, et al. (2023): Tafasitamab and lenalidomide in large B-cell lymphoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective study. *Blood*; 142(26):2327-31.
18. 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>.
19. Roche Registration GmbH (2023): Columvi®; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Swedish Orphan Biovitrum AB (2022): Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das DLBCL ist eine aggressive neoplastische Erkrankung der lymphatischen B-Zellen, die zwar prinzipiell heilbar ist, unbehandelt jedoch rasch tödlich verläuft. Das DLBCL gehört zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), einer heterogenen Gruppe maligner Lymphome. Mit einer Frequenz von etwa 30 % ist das DLBCL das häufigste NHL [1].

Die Diagnosehäufigkeit steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren [2, 3], die Altersverteilung ist allerdings breit und grundsätzlich können Patienten aller Altersstufen betroffen sein. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen ethnischen Gruppen besteht zwar nicht, jedoch ist die Erkrankungsfrequenz bei Menschen mit kaukasischer Abstammung etwas häufiger als bei Menschen mit afrikanischer oder asiatischer Abstammung [4].

Ätiologie und Risikofaktoren

In der Regel manifestiert sich das DLBCL *de novo* ohne erkennbare Ursache; in seltenen Fällen kann sich ein DLBCL aus einer Progression oder Transformation eines indolenten Lymphoms, wie dem follikulären Lymphom (FL) oder der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) entwickeln. Die Transformation der CLL zum DLBCL wird als Richter-Transformation bezeichnet. Bei den meisten Patienten mit einem DLBCL sind keine prädisponierenden Erkrankungen oder Risikofaktoren bekannt. Ein erhöhtes Risiko besteht allerdings bei Immundefekt-Syndromen, wie der HIV-Infektion, bei Transplantationen, die zum Posttransplantationslymphom (PTLD, *post-transplantation lymphoproliferative disorder*) führen können oder immunsuppressiver Therapie, wie bei rheumatoider Arthritis [3, 5, 6].

Klinisches Bild

Das klinische Bild beim DLBCL ist geprägt durch die Infiltration von malignen B-Zellen in den Lymphknoten und/oder extranodalen Geweben. Je nach Ausprägung und Lokalisation der betroffenen Lymphknoten und/oder Organe sind die Symptome vieldeutig und unspezifisch. Sie reichen von Lymphadenopathien über Obstruktionssyndrome und Organfunktionsstörungen bis hin zu Allgemeinsymptomen wie bei einer schweren Infektionskrankheit. Hierzu zählt insbesondere die sog. B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme) [3].

Diagnose und Stadieneinteilung

In Anbetracht der vieldeutigen und teilweise unspezifischen Symptome beim DLBCL ist zur sicheren Diagnosestellung und Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen eine Biopsie erforderlich. Dabei soll laut den Leitlinienempfehlungen bei guter Durchführbarkeit und geringem Risiko eine Lymphknotenexzision oder anderweitig offene Biopsie durchgeführt werden [3, 7]. Die Beurteilung der histologischen, immunhistochemischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Untersuchungen sollte bevorzugt durch einen erfahrenen Hämato-pathologen erfolgen [3, 7].

Die Stadieneinteilung beim DLBCL erfolgt anhand der Ann-Arbor-Klassifikation; diese berücksichtigt neben der anamnestischen Abfrage der B-Symptomatik die körperliche Untersuchung und die Ergebnisse einer Computertomographie (CT) und Knochenmarkbiopsie, falls kein Positronen-Emissionstomographie (PET)/CT-Scan erfolgte [7, 8]. Da die Stadieneinteilung eine therapeutische und prognostische Bedeutung hat, wurde sie immer wieder angepasst. Die jüngste Änderung in Form der Lugano-Modifikation gruppiert die vier Stadien der Ann-Arbor-Klassifikation in „limitierte“ (I, II) und „fortgeschrittene“ Stadien (III, IV), beschränkt den extranodalen Befall auf die Stadien I und II, *bulky disease* (sehr großvolumige Lymphommanifestation) auf das Stadium II und verzichtet auf die Angabe von B-Symptomen (Tabelle 3-1) [3, 9]. Bei ca. 70 % der neudiagnostizierten Patienten wird DLBCL jedoch erst in einem fortgeschrittenen Stadium festgestellt [10].

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

Stadium	Nodaler Befall	Extranodaler (E) Befall
Limitiert		
I	Ein einzelner Lymphknoten oder eine Gruppe benachbarter Lymphknoten	Eine einzige extranodale Läsion ohne Lymphknotenbeteiligung
II	Zwei oder mehr befallene Lymphknoten-gruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells	Stadium I oder II bezüglich nodalem Befall mit unmittelbar angrenzender extranodaler Beteiligung
II – <i>bulky disease</i>	Längster Durchmesser > 6–10 cm*	Nicht anwendbar
Fortgeschritten		
III	Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells; Lymphknoten oberhalb des Zwerchfells mit Beteiligung der Milz	Nicht anwendbar
IV	Zusätzliche, nicht unmittelbar an einen nodalen Befall angrenzende extra-lymphatische Beteiligung	Nicht anwendbar
* In Deutschland übliche Definition von „ <i>bulky disease</i> “: $\geq 7,5$ cm Längsdurchmesser. Quelle: [3, 9]		

Prognostische Faktoren

Das DLBCL ist eine heterogene Erkrankung, deren Prognose und Verlauf neben patienten-individuellen krankheitsbezogenen Charakteristika auch wesentlich von der Therapie bestimmt

wird [3]. Eine individuelle Prognose kann mithilfe des internationalen prognostischen Indexes (IPI) abgeschätzt werden [3, 7, 11, 12].

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

- Alter: ≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre
- Allgemeinzustand (*Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]): 0–1 vs. ≥ 2
- Ann-Arbor-Stadium: I–II vs. III–IV
- Extranodaler Befall: 0–1 vs. ≥ 2 Manifestationen
- Laktatdehydrogenase-Aktivität (LDH): $\leq$ oberer Normgrenze vs. $>$ oberer Normgrenze

Je nach Anzahl der ungünstigen Faktoren werden 4 Risikogruppen definiert:

- 0–1 Faktor: niedriges Risiko
- 2 Faktoren: niedrig-intermediäres Risiko
- 3 Faktoren: hoch-intermediäres Risiko
- 4–5 Faktoren: hohes Risiko

Anhand der IPI-Risikogruppe lässt sich neben dem Gesamtüberleben auch das progressionsfreie und ereignisfreie Überleben unter einer Rituximab-Erstlinientherapie prognostizieren (Tabelle 3-2) [11].

Tabelle 3-2: 3-Jahres-Überlebensraten beim DLBCL unter einer Rituximab-haltigen Erstlinientherapie in Abhängigkeit von der IPI-Risikogruppe

IPI-Risikogruppe	Anteil an Patienten	Gesamtüberleben [95-%-KI]	Progressionsfreies Überleben [95-%-KI]	Ereignisfreies Überleben [95-%-KI]
Niedrig	52 %	91,4 % [88,9–93,9]	87,0 % [83,9–90,1]	81,3 % [77,8–84,8]
Niedrig-intermediär	21 %	80,9 % [75,4–86,4]	74,7 % [68,6–80,8]	68,5 % [62,0–75,0]
Hoch-intermediär	17 %	65,1 % [57,7–72,6]	58,6 % [50,8–66,4]	53,2 % [45,4–61,0]
Hoch	10 %	59,0 % [49,2–68,8]	55,8 % [45,8–65,8]	49,5 % [39,5–59,5]
Alle Gruppen	100 %	81,5 % [79,0–84,0]	76,4 % [73,7–79,1]	70,5 % [67,6–73,4]
IPI: internationaler prognostischer Index; KI: Konfidenzintervall. Quelle: [3, 11]				

Weitere vom IPI unabhängige prognostisch ungünstige Faktoren stellen ein großzelliger (konkordanter) Knochenmarkbefall, *bulky disease* und Komorbiditäten dar [7]. Molekulare Subgruppen des DLBCL, wie die Bestimmung der Ursprungszelle bzw. des *cell of origin* (COO)-Subtyps in keimzentrumsartig (*germinal center B-cell-like*; GCB-) und aktiviert-B-Zell-ähnlich (*activated B-cell-like*; ABC-), haben ebenfalls eine prognostische, jedoch

derzeit keine prädikative Bedeutung [3]. Hinzukommen genetische Veränderungen wie die gleichzeitige Translokation von MYC, BCL-2 und/oder BCL-6 (sog. *Double-Hit*- oder *Triple-Hit*-Lymphome), die beim neudiagnostizierten DLBCL einen prognostischen Faktor darstellen [3, 7, 13].

Zudem nehmen generell mit zunehmender Zahl an Therapielinien die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens und die Lebenserwartung ab, sodass die Prognose für Patienten mit mehrfach vorbehandelter, rezidivierender und ggf. refraktärer Erkrankung besonders ungünstig ist [14-18].

Charakterisierung der Zielpopulation

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Odronextamab umfasst erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien [19]. Diese Patienten haben aufgrund des fehlenden Ansprechens und/oder des wiederholten Auftretens eines Rezidivs eine schlechte Prognose mit geringer Lebenserwartung bei gleichzeitig zunehmender Symptomlast und sind nach jedem Therapieversagen zunehmend schwieriger zu behandeln [14-18]. Zu den körperlichen und psychischen Belastungen durch die Grunderkrankung kommt eine hohe Therapielast hinzu, einschließlich teils kumulativer Therapietoxizitäten und möglicherweise langanhaltender Nebenwirkungen von Vortherapien. Für dieses stark vorbehandelte Patientenkollektiv besteht somit ein hoher Bedarf an neuen wirksamen Wirkstoffen mit gut handhabbarem Sicherheitsprofil wie Odronextamab [14-16, 18].

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 DLBCL

Erstlinientherapie

Das aggressive DLBCL verläuft unbehandelt rasch tödlich, ist jedoch prinzipiell heilbar. In der Erstlinientherapie des DLBCL wird in der Regel eine Rituximab-basierte Immunchemotherapie (z. B. R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) in kurativer Intention eingeleitet [3, 7]. Seit der Einführung der Rituximab-basierten Immunchemotherapie hat sich die Häufigkeit des primären Therapieversagens und von Rezidiven wesentlich verringert. Dennoch muss weiterhin bei 30–40 % der Patienten eine Zweitlinientherapie begonnen werden (bei ca. 10–15 % aufgrund eines primären Therapieversagens und bei weiteren 20–25 % aufgrund eines Rezidivs) [10]. Die Kriterien zur Strategiewahl sind vielfältig und müssen patientenindividuell in einer Nutzen-Risiko-Bewertung abgewogen werden [3]. Dementsprechend richtet sich die Auswahl der Therapie in der zweiten

Therapielinie nach der Vorthherapie, der Zeit bis zum Rezidiv, dem Alter und den Komorbiditäten der Patienten [3].

Therapie bei Progress, Refraktärität und Rezidiv

Zweitlinientherapie

In der Zweitlinientherapie galt lange eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosismethotherapie (HDCT) mit Stammzelltransplantation (SZT) als Standardtherapie. Diese Standardtherapie wurde durch die CAR-T-Zelltherapien abgelöst [3, 7]. Für Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) empfehlen die Leitlinien heute übereinstimmend eine CAR-T-Zelltherapie [3, 7]. Auch bei älteren, ggf. komorbiden Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder einem frühem Rezidiv sollte eine CAR-T-Zelltherapie angestrebt werden [7]. Bei Patienten mit Spätrezidiv (≥ 12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie), die für eine autologe SZT infrage kommen, stellt die HDCT gefolgt von einer autologen SZT weiterhin den Therapiestandard in der zweiten Therapielinie dar [7]. Für nichthochdosisfähige Patienten mit Spätrezidiv und für „*frail*“¹, nicht-CAR-T-fähige Patienten in der zweiten Therapielinie stehen verschiedene weniger intensive, nicht kurative Therapieoptionen zur Verfügung [3, 7] (Abbildung 3-1).

¹ *Frailty*-Konzept: Laut der S3-Leitlinie soll bei älteren Patienten vor Therapiebeginn eine geriatrische Beurteilung, in der die Patienten als *fit*, *unfit* und *frail* klassifiziert werden, durchgeführt werden.

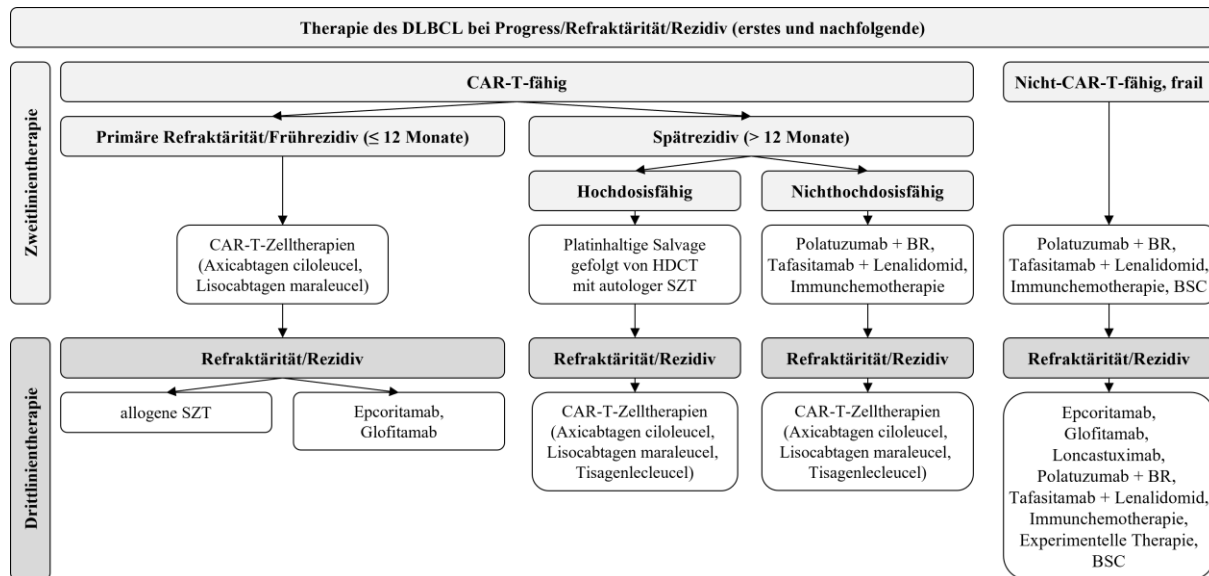


Abbildung 3-1: Therapie des DLBCL bei Progress/Refraktätität/Rezidiv (Zweit- und Drittlinientherapie)

BR: Bendamustin + Rituximab; BSC: *Best Supportive Care*; CAR: *chimeric antigen receptor*; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HDCT: Hochdosischemotherapie; SZT: Stammzelltransplantation

Quelle: modifiziert nach [7]

Therapie in der dritten oder späteren Linie

Im Gegensatz zur zweiten Therapielinie im Spätrezidiv gibt es in der dritten Therapielinie keine Differenzierung in hochdosisfähige oder nichthochdosisfähige Patienten, da entweder eine HDCT bereits durchgeführt wurde, die Patienten dafür nicht infrage kommen oder es sich in der dritten Therapielinie in der Regel um keine chemotherapiesensitive Erkrankung handelt. Vielmehr ist die Eignung oder Nicht-Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie ausschlaggebend für die Therapieentscheidung.

Für CAR-T-fähige Patienten in der dritten Linie, die noch keine CAR-T-Zelltherapie als Zweitlinientherapie erhalten haben, werden die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen [7, 20].

Vor dem Hintergrund der sich rapide wandelnden Therapielandschaft – mit einer ganzen Reihe innerhalb weniger Jahre neu zugelassener Therapieoptionen spezifisch für die dritte Therapielinie des r/r DLBCL – haben sich auch die Therapieempfehlungen der Leitlinien geändert. Einerseits werden neben den CAR-T-Zelltherapien mehrere neuere Therapieoptionen aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit und ihres mittlerweile zentralen Stellenwerts im Versorgungsalltag von den Leitlinien empfohlen; umgekehrt werden einige Therapieoptionen, deren Stellenwert in der Versorgung sich deutlich verringert hat, aufgrund mangelnder therapeutischer Relevanz nur noch untergeordnet oder gar nicht mehr von den Leitlinien empfohlen.

Zu den neuen Therapieoptionen, die Eingang in die Leitlinien gefunden haben, gehören die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab sowie das Antikörper-Wirkstoff-

Konjugat Loncastuximab tesirin. Diese neuartigen, zielgerichteten Therapieoptionen sind jeweils explizit für die Behandlung des r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien zugelassen und konnten eine hohe Wirksamkeit spezifisch in einem entsprechenden, stark vorbehandelten Patientenkollektiv nachweisen [21-23]. Aktuelle Leitlinien, die nach der Zulassung dieser Wirkstoffe erstellt wurden, sprechen bereits deutliche Empfehlungen für deren Einsatz aus. So empfiehlt die NCCN-Leitlinie Epcoritamab und Glofitamab neben CAR-T-Zelltherapien als „*preferred regimens*“ zur Behandlung des r/r DLBCL ab der Drittlinie sowie Loncastuximab tesirin unter „*other recommended regimens*“ [20]. Die DGHO-Leitlinie empfiehlt Epcoritamab oder Glofitamab regelhaft, insbesondere nach Versagen auf eine CAR-T-Zelltherapie, aber auch – neben Loncastuximab tesirin – als Option für Patienten, die aufgrund ihres allgemeinen Gesundheitszustands schon in früheren Linien nicht für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kamen [7]. Glofitamab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet seit Kurzem nicht nur als Monotherapie, sondern auch in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin zugelassen (für Patienten mit einem nicht anderweitig spezifizierten DLBCL, die für eine autologe SZT nicht geeignet sind) [22]. Diese Kombinationstherapie hat aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassung noch keinen Eingang in Leitlinien gefunden.

Eine allogene SZT wird nur noch als untergeordnete, nicht regelhafte Option nach Versagen einer CAR-T-Zelltherapie diskutiert; beispielsweise „kann eine allogene Stammzelltransplantation in Einzelfällen erwogen werden“, wenn „z. B. mit einem bispezifischen Antikörper keine komplette metabolische Vollremission erzielt werden kann“ [7].

Bei „*frail*“², nicht-CAR-T-fähigen Patienten, die mit vorwiegend palliativem Ziel behandelt werden sollen, können in Abhängigkeit der Vortherapien Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab und Lenalidomid sowie konventionelle Immunchemotherapien in der dritten Therapielinie für ausgewählte Patienten in Erwägung gezogen werden [3]. Bei primär palliativer Intention kann die Durchführung einer supportiven, überwiegend symptomlindernden Bestrahlung eine Behandlungsoption darstellen, kommt jedoch nur für sehr wenige Patienten in Betracht (z. B. bei solider singulärer Raumforderung, bei drohendem Einwachsen von Lymphomen in das Rückenmark oder bei schmerzhaften Stellen) [24]. Einen Ersatz für eine wirksame zielgerichtete systemische Therapie des DLBCL kann eine solche supportive Bestrahlung nicht darstellen.

Generell umfasst die Zielpopulation von Odronextamab Patienten, die für eine zielgerichtete systemische Therapie wie Odronextamab geeignet sind und sich demnach nicht in palliativer Situation befinden. Wie oben dargelegt werden diese Patienten gemäß dem aktuellen Therapiestandard bevorzugt mit CAR-T-Zelltherapien oder bispezifischen Antikörpern behandelt.

² *Frailty*-Konzept: In einem geriatrischen Assessment können ältere Patienten als „*fit*“, „*unfit*“ oder „*frail*“ klassifiziert werden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Odronextamab

Im weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des r/r DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien ist ohne wirksame Behandlung von einem raschen Fortschreiten der Erkrankung auszugehen und es besteht keine realistische Aussicht auf eine spontane Remission. Patienten mit r/r DLBCL in der dritten oder einer höheren Therapielinie haben eine schlechte Prognose mit geringer Lebenserwartung, aber auch einer zunehmenden Symptomlast und sind nach jedem Therapieversagen zunehmend schwieriger zu behandeln [14-16, 18]. Hinzu kommt eine hohe Therapielast, mit teils kumulativen Therapietoxizitäten und langanhaltenden Nebenwirkungen von Vortherapien.

Für eine erfolgreiche Therapie des aggressiven r/r DLBCL ist das Erreichen einer möglichst kompletten Remission maßgeblich – nur so können ein langes Therapieansprechen und lange Remissionszeiten, verbunden mit anhaltender Linderung oder Freiheit von Symptomen und ohne Erfordernis weiterer belastender Folgetherapien – erreicht werden. Dieses Therapieziel ist jedoch für viele stark vorbehandelte Patienten ohne neue, innovative Therapien nicht erreichbar: So ergab die Analyse einer großen retrospektiven Multikohortenstudie aus dem Jahr 2017, dass bei Patienten, deren Erkrankung refraktär auf die Zweitlinien- oder eine spätere Therapie war, die Gesamtansprechrate auf die nächste Therapie bei nur noch 26 % und das mediane Überleben bei 6,3 Monaten lag [16].

Wie hoch der therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet ist, zeigt sich auch daran, dass die erst seit kurzer Zeit verfügbaren CAR-T-Zelltherapien und bispezifischen Antikörper bereits zum Therapiestandard beim mehrfach vorbehandelten r/r DLBCL geworden sind. Da 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, besteht weiterhin ein hoher ungedeckter Bedarf nach neuen hochwirksamen, gut verträglichen und unmittelbar verfügbaren Wirkstoffen.

In den zulassungsbegründenden, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-I/II-Studien ELM-1 und ELM-2 wurde Odronextamab in einer mehrfach – mit und ohne CAR-T-Zelltherapie – vorbehandelten Studienpopulation untersucht, für die zu einem hohen Anteil prognostisch ungünstige Faktoren wie hohes Alter, Komorbiditäten oder zyto-/molekulargenetische Besonderheiten vorlagen. Trotz der ungünstigen Prognose wurde im Rahmen der Wirksamkeitsanalysen des primären Endpunktes eine hohe objektive Gesamtansprechrate von 48,3 % (95%-KI [35,2 %; 61,6 %]) bei Patienten nach vorherigem Versagen einer CAR-T-Zelltherapie (ELM-1) und von 52,0 % [42,9 %; 60,9 %] bei CAR-T-naiven Patienten (ELM-2) erreicht. Die Dauer des Ansprechens war insbesondere bei Patienten mit vollständigem Ansprechen langanhaltend. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug in den Studien ELM-1 bzw. ELM-2 14,8 Monate (95%-KI: [2,8; NE]) bzw. 10,5 Monate [5,0; 24,8]. Die mediane Dauer des vollständigen Ansprechens war in Studie ELM-1 noch nicht erreicht (95%-KI: [3,3 Monate; NE]); in Studie ELM-2 lag sie bei 17,9 Monaten [10,2; NE]. Zudem wurde eine Wirksamkeit von Odronextamab auch bei Patienten mit niedriger CD20-Expression beobachtet

(vgl. Modul 4 A). 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.

Im Vergleich zu den CAR-T-Zelltherapien stellt Odronextamab ein leicht zugängliches *Off-the-shelf*-Fertigarzneimittel dar. 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 DLBCL 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 [25-27].

Zusammengefasst besteht ein signifikanter medizinischer Nutzen von Odronextamab gegenüber den CAR-T-Zelltherapien insbesondere aufgrund der robusten Wirksamkeit auch bei Patienten mit r/r DLBCL nach vorherigem Versagen einer CAR-T-Zelltherapie. Bei CAR-T-naiven Patienten kann Odronextamab als Behandlungsoption dienen, wenn eine CAR-T-Zelltherapie aus medizinischen oder anderen Gründen nicht infrage kommt oder nicht durchgeführt werden kann. Auch das gut handhabbare Sicherheitsprofil trägt zu einem Vorteil von Odronextamab gegenüber CAR-T-Zelltherapien bei. Neben dem erhöhten Risiko von Sekundärmalignomen bei CAR-T-Zelltherapien weist Odronextamab im Vergleich zu CAR-T-Zelltherapien ein geringeres Risiko des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS, *Cytokine release syndrome*) auf [2].

Die Freisetzung von Zytokinen und damit das Risiko des Auftretens eines CRS ist ein grundsätzlich mit dem Wirkansatz der T-Zell-Aktivierung assoziierter Effekt [21, 22, 28-31]. Auch gegenüber den anderen zugelassenen bispezifischen Antikörpern deutet sich diesbezüglich ein Vorteil von Odronextamab an. Unter der Odronextamab-Behandlung mit empfohlenem Dosissteigerungsschema belief sich die Inzidenz eines CRS des Grads 3 auf 0,8 % der Patienten, Ereignisse der Grade 4 und 5 traten nicht auf [19]. Somit lagen die Raten schwerer CRS-Ereignisse numerisch niedriger als in den zulassungsbegründenden Studien von Epcoritamab und Glofitamab [29, 30]. 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 Patientenkollektiv mit häufigen Komorbiditäten (vgl. Modul 4 A).

Insgesamt zeigte Odronextamab ein Sicherheitsprofil, das hinsichtlich der Raten schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse mit denen der anderen zugelassenen bispezifischen Antikörper, aber auch mit dem des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Loncastuximab tesirin (mindestens) vergleichbar ist [2]. Im Vergleich zu letzterem Wirkstoff liegen zudem aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen differente Ausprägungen des Sicherheitsprofils vor, die für die Therapieentscheidung relevant sein können; insbesondere wurden für Loncastuximab tesirin höhere Raten schwerer Neutropenien und schwerer Thrombozytopenien beobachtet [2, 32]. In Bezug auf die Wirksamkeit zeigten die zulassungsbegründenden Studien für Odronextamab mit Epcoritamab, Glofitamab und Loncastuximab tesirin vergleichbare Ansprechraten, wobei gegenüber Loncastuximab tesirin numerische Vorteile insbesondere hinsichtlich der Rate des vollständigen Ansprechens beobachtet wurden [2, 32].

Fazit zum therapeutischen Bedarf und dessen Deckung durch Odronextamab

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 Studien ELM-1 und 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 sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorheriger CAR-T-Zelltherapie sowie auch bei Patienten mit niedriger CD20-Expression. Somit adressiert Odronextamab den hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf in einer stark vorthapierten, 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.

Die Zielpopulation im vorliegenden Nutzendossier umfasst erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien [19].

Epidemiologische Daten aus Deutschland zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz können beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) abgefragt werden. Das ZfKD schätzt jährlich die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland basierend auf Daten aus den epidemiologischen Krebsregistern der Bundesländer. Die Daten zur Mortalität stammen aus der amtlichen Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes. Die Krebsdiagnose wird anhand der amtlichen Diagnoseklassifikation gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) angegeben.

In der öffentlich verfügbaren Datenbankabfrage des ZfKD werden die Diagnosen als ICD-10-Dreisteller ausgewiesen. Der übergeordnete ICD-10-Code C83.- „Nicht follikuläres Lymphom“ enthält jedoch neben der nutzenbewertungsrelevanten Entität diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (C83.3) auch die Entitäten kleinzelliges B-Zell-Lymphom (C83.0), Mantelzell-Lymphom (C83.1), lymphoblastisches Lymphom (C83.5), Burkitt-Lymphom (C83.7), sonstige nicht follikuläre Lymphome (C83.8) und nicht follikuläres Lymphom, nicht näher bezeichnet (C83.9). Eine Spezifizierung der Prävalenz- und Inzidenzdaten auf C83.3 (DLBCL) ist anhand der öffentlich verfügbaren ZfKD-Daten nicht möglich.

Daher stellte Regeneron eine Datenbankabfrage zum ICD-10-Code C83.3 an das ZfKD (Datenstand 24.10.2024, enthaltene Diagnosejahre 2016–2022) [33]. Im Folgenden werden die vom ZfKD übermittelten aggregierten Daten zu Prävalenz- und Inzidenz-Fallzahlen und -Raten für die letzten verfügbaren fünf Jahre (2018–2022) dargestellt. Diese Daten bilden auch die Grundlage für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4.

5-Jahresprävalenz des DLBCL

In Tabelle 3-3 werden die Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner) der 5-Jahresprävalenz der letzten fünf verfügbaren Jahre (2018–2022) aus dem ZfKD-Datensatz nach Altersgruppe und Geschlecht dargestellt [33]. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der ZfKD-Datensatz keine Angaben für Patienten im Alter von unter 20 Jahren umfasst, da die entsprechenden Daten aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht belastbar sind.

Im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2022 belief sich die Fallzahl der 5-Jahresprävalenz erwachsener Patienten (hier: ab einem Alter von 20 Jahren) mit DLBCL auf 19.690 (davon 8.920 Frauen und 10.770 Männer), entsprechend einer Prävalenzrate von 28,89 pro 100.000 Einwohner. Im Verlauf der Jahre 2018–2022 blieb die Prävalenz des DLBCL weitgehend stabil.

Tabelle 3-3: 5-Jahresprävalenz des DLBCL in Deutschland der Jahre 2018–2022 nach Altersgruppe und Geschlecht

Alter (Jahre)	2018		2019		2020		2021		2022	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
Fallzahl der 5-Jahresprävalenz ^a										
20–24	60	97	70	97	74	94	65	83	67	85
25–29	102	153	103	159	95	155	95	139	89	135
30–34	118	201	121	212	118	222	122	210	120	195
35–39	136	247	137	251	135	254	131	255	138	250
40–44	217	307	220	329	229	332	224	330	209	344
45–49	328	542	318	504	298	448	285	430	293	429
50–54	537	801	533	818	535	830	538	811	520	775
55–59	672	983	697	1.011	679	1.068	703	1.123	699	1.090
60–64	855	1.093	886	1.111	908	1.133	913	1.204	922	1.228
65–69	1.025	1.262	1.083	1.390	1.142	1.433	1.182	1.463	1.204	1.438
70–74	1.254	1.432	1.185	1.420	1.192	1.429	1.211	1.484	1.231	1.437
75–79	1.578	1.720	1.711	1.786	1.701	1.773	1.587	1.709	1.476	1.582
80–84	1.010	920	1.095	1.045	1.227	1.191	1.306	1.214	1.304	1.234
85+	552	407	552	434	579	479	604	515	648	548
20–85 ^{+b}	8.444	10.165	8.711	10.567	8.912	10.841	8.966	10.970	8.920	10.770
w + m	18.609		19.278		19.753		19.936		19.690	
Rate (je 100.000 Einwohner) der 5-Jahresprävalenz										
20–24	2,74	4,02	3,19	4,02	3,39	3,91	3,00	3,49	3,10	3,60
25–29	4,04	5,62	4,17	5,96	3,96	5,97	4,04	5,45	3,75	5,23
30–34	4,54	7,31	4,57	7,55	4,40	7,78	4,53	7,32	4,45	6,80
35–39	5,30	9,38	5,28	9,41	5,18	9,46	5,02	9,44	5,18	9,07
40–44	9,08	12,66	9,09	13,40	9,27	13,27	8,86	12,92	8,03	13,13
45–49	11,48	18,65	11,78	18,46	11,61	17,31	11,55	17,34	12,01	17,63
50–54	15,67	22,92	15,83	23,87	16,34	24,97	17,03	25,38	17,13	25,41
55–59	20,66	30,27	20,91	30,32	20,06	31,48	20,62	32,82	20,41	31,79
60–64	30,84	41,06	31,27	40,58	31,20	40,13	30,48	41,38	29,79	40,89
65–69	41,19	55,55	42,78	60,38	44,68	61,68	45,81	62,20	45,88	59,93
70–74	65,24	85,13	61,20	83,57	58,58	79,99	55,79	78,14	54,15	72,81
75–79	68,36	92,77	77,61	100,43	83,79	107,98	86,41	114,85	84,43	111,65
80–84	57,34	74,38	58,42	78,65	62,57	84,99	64,92	83,99	65,35	85,82
85+	35,77	55,89	35,24	56,68	35,65	58,26	35,82	58,60	37,11	58,74
20–85 ^{+b}	24,40	30,78	25,13	31,91	25,69	32,71	25,86	33,12	25,57	32,38
w + m	27,51		28,44		29,12		29,41		28,89	

Quelle: [33]

a: Gezählte Stichtagsprävalenz zum jeweiligen Jahresende aus den Daten aller Bundesländer. Die 5-Jahresprävalenz bezeichnet dabei die Zahl der am Stichtag lebenden Patienten, die in den fünf vorangegangenen Jahren eine entsprechende Diagnose erhalten haben. DCO-Fälle (*death certificate only*), bei denen das (unbekannte) Diagnosedatum auf das Sterbedatum gesetzt wird, gehen nicht ein. Hierdurch sind leichte Abweichungen von der „wahren“ Prävalenz in beide Richtungen möglich: Untererfassung der inzidenten Fälle führt zur Unterschätzung, Untererfassung von Sterbefällen zur Überschätzung der Prävalenz.

b: Eigene Berechnung auf Basis des ZfKD-Datensatzes.

m: Männlich; w: Weiblich; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.

Inzidenz des DLBCL

In Tabelle 3-4 werden die Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner) der jährlichen Inzidenz der letzten fünf verfügbaren Jahre (2018–2022) aus der ZfKD-Datenanfrage nach Altersgruppe und Geschlecht dargestellt [33].

Im zuletzt verfügbaren Kalenderjahr 2022 belief sich die Fallzahl der Inzidenz neudiagnostizierter erwachsener Patienten mit DLBCL auf 6.063 (davon 2.761 Frauen und 3.302 Männer). Wie die Prävalenz blieb auch die Inzidenz über die Jahre 2018–2022 hinweg weitestgehend stabil.

Im Allgemeinen bestätigt sich eine mit zunehmendem Lebensalter steigende Diagnosehäufigkeit. Die Altersverteilung ist allerdings breit und grundsätzlich können Patienten aller Altersstufen betroffen sein. Männer erkrankten etwas häufiger als Frauen; durchschnittlich entfielen in den Jahren 2018–2022 ca. 55 % der Neuerkrankungen auf Männer.

Tabelle 3-4: Inzidenz des DLBCL in Deutschland nach Altersgruppe und Geschlecht der Jahre 2018–2022

Alter (Jahre)	2018		2019		2020		2021		2022	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
Fallzahl der jährlichen Inzidenz ^a										
18–24	21	21	23	33	19	25	13	21	17	16
25–29	23	30	18	30	12	24	24	28	13	33
30–34	29	50	26	51	23	53	27	38	27	23
35–39	36	54	30	58	23	59	27	62	34	43
40–44	66	76	44	85	53	77	45	71	42	76
45–49	87	116	60	112	67	88	65	106	76	90
50–54	155	186	135	199	120	192	108	161	97	185
55–59	165	277	170	278	173	280	178	286	168	249
60–64	219	302	233	308	243	326	234	367	246	353
65–69	306	370	307	448	339	418	331	412	306	403
70–74	305	445	333	433	365	465	383	497	379	412
75–79	560	649	592	637	496	597	443	523	402	478
80–84	469	463	499	510	578	588	588	562	542	561
85+	352	258	332	280	367	328	401	359	412	380
18–85 ^{+b}	2.793	3.297	2.802	3.462	2.878	3.520	2.867	3.493	2.761	3.302
w + m	6.090		6.264		6.398		6.360		6.063	
Rate (je 100.000 Einwohner) der jährlichen Inzidenz										
18–24	0,70	0,63	0,77	1,00	0,64	0,77	0,44	0,66	0,58	0,50
25–29	0,91	1,10	0,73	1,13	0,50	0,93	1,02	1,10	0,55	1,28
30–34	1,12	1,82	0,98	1,82	0,86	1,86	1,00	1,32	1,00	0,80
35–39	1,40	2,05	1,16	2,17	0,88	2,20	1,03	2,29	1,28	1,56
40–44	2,76	3,13	1,82	3,46	2,14	3,08	1,78	2,78	1,61	2,90
45–49	3,04	3,99	2,22	4,10	2,61	3,40	2,63	4,27	3,12	3,70
50–54	4,52	5,32	4,01	5,81	3,66	5,78	3,42	5,04	3,19	6,07
55–59	5,07	8,53	5,10	8,34	5,11	8,25	5,22	8,36	4,91	7,26
60–64	7,90	11,35	8,22	11,25	8,35	11,55	7,81	12,61	7,95	11,76
65–69	12,30	16,29	12,13	19,46	13,26	17,99	12,83	17,52	11,66	16,80
70–74	15,87	26,45	17,20	25,48	17,94	26,03	17,65	26,17	16,67	20,87
75–79	24,26	35,00	26,85	35,82	24,43	36,36	24,12	35,15	23,00	33,74
80–84	26,62	37,43	26,62	38,38	29,47	41,96	29,23	38,88	27,16	39,02
85+	22,81	35,43	21,19	36,57	22,60	39,89	23,78	40,85	23,59	40,73
18–85 ^{+b}	7,89	9,72	7,90	10,19	8,12	10,36	8,09	10,29	7,74	9,69
w + m	8,78		9,02		9,21		9,17		8,69	

Quelle: [33]

a: Gezählte Fallzahlen aus den Daten der jeweiligen Landeskrebsregister (epidemiologische Zählweise).

b: Eigene Berechnung auf Basis des ZfKD-Datensatzes.

m: Männlich; w: Weiblich; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Odronextamab (Ordspono®)	900–1.884	789–1.652
<u>Teilpopulation a1):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen	450–956	395–838
<u>Teilpopulation a2):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen	450–928	395–814
CAR: <i>chimeric antigen receptor</i> ; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. 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.

Vorgehen zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Zur Größe der Zielpopulation, d. h. der Anzahl an Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien, liegen belastbare Daten nur in begrenztem Maße vor. In einem kürzlichen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Epcoritamab (D-1133 [34 (S. 31 f.)]) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer erstmalig eine Herleitung der Patientenzahl vorgelegt, die eine mögliche Anwendung der CAR-T-Zelltherapie in der Zweitlinie berücksichtigt, was dem gegenwärtigen Therapiealgorithmus entspricht, beispielsweise gemäß den Empfehlungen der DGHO-Leitlinie (vgl. Abschnitt 3.2.2 und Abbildung 3-1) [7 (S. 12), 35 (S. II.19)]. Unter anderem aus diesem Grund legte der G-BA die so ermittelte Patientenzahl seinem Beschluss zu Epcoritamab zugrunde, auch wenn sie weiterhin mit Unsicherheiten behaftet ist [36 (S. 4), 37 (S. 12)]. Auch aus Sicht von Regeneron stellt der Herleitungsansatz aus dem Nutzendossier zu Epcoritamab durch die passgenauere Abbildung des Patientenflusses entsprechend der aktuellen klinischen Praxis das gegenwärtig valideste Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation dar.

Daher wird im vorliegenden Dossier die Herleitung aus dem Nutzendossier zu Epcoritamab (vgl. Abbildung 3-2) weitestgehend unverändert übernommen. Für Details zu den einzelnen Herleitungsschritten sei auf das Nutzendossier zu Epcoritamab sowie auf die ausführliche Diskussion in der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), einschließlich eines Addendums zur Aufteilung der Patientenpopulation auf die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, verwiesen [34 (S. 31 f.), 35 (S. II.8 ff.), 38 (S. 3 ff.)]. Lediglich im ersten Herleitungsschritt wird eine Aktualisierung vorgenommen, um einen mit hoher Unsicherheit behafteten prognostizierten Inzidenzwert durch als valider angesehene aktuelle Daten des ZfKD zu ersetzen.

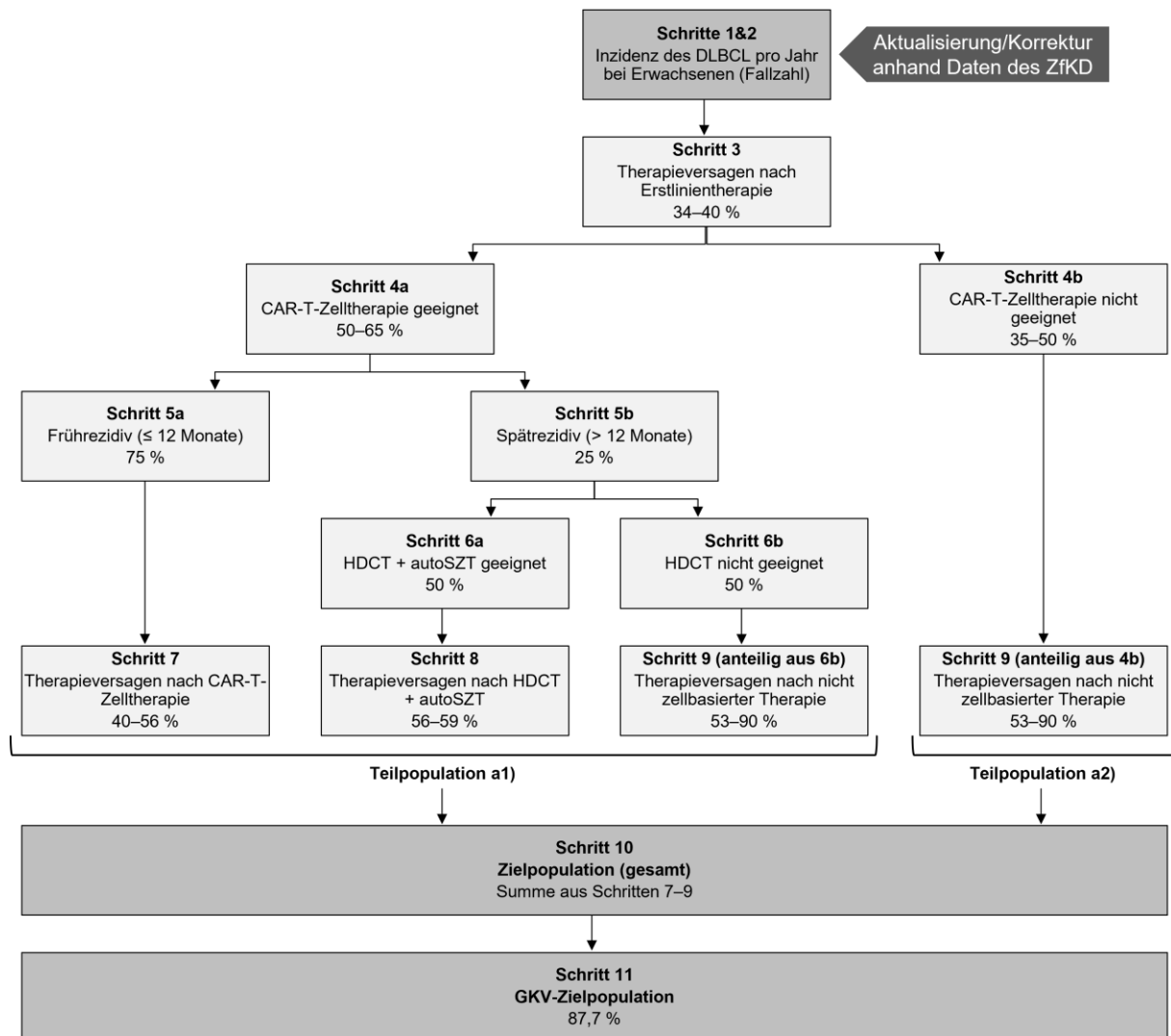


Abbildung 3-2: Schritte zur Herleitung der Patientenanzahl in der Zielpopulation

Herleitungsschritte gemäß Nutzendossier zu Epcoritamab (D-1133) und Aufteilung auf die Teilpopulationen a1) und a2) gemäß Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG [34 (S. 32), 38 (S. 6)]. Die Nummerierung der Schritte entspricht der Darstellung des IQWiG [38 (S. 3)]. Die Herleitungsschritte werden im vorliegenden Dossier unverändert übernommen; es wird lediglich eine Aktualisierung der Inzidenz des DLBCL bei Erwachsenen mit aktuellen Daten des ZfKD vorgenommen [33 (S. 2)].

autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CAR: *chimeric antigen receptor*; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDCT: Hochdosismethotherapie; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut.

Aktualisierung der Herleitung der Patientenanzahl im Nutzendossier zu Epcoritamab

Ausgangspunkt der Herleitung ist die Fallzahl der jährlichen Inzidenz des DLBCL bei Erwachsenen (Schritte 1 und 2 der Herleitung im Nutzendossier zu Epcoritamab, vgl. Abbildung 3-2). Im Nutzendossier zu Epcoritamab wurde ein Inzidenzwert für das Jahr 2024 herangezogen, der jedoch nicht auf Daten aus dem Jahr 2024 beruhte, sondern anhand einer Extrapolation von Daten des ZfKD prognostiziert wurde, die bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen worden waren [35 (S. II.10, S. II.15)]. Hierbei war das letzte Berichtsjahr, zu

dem ein vom ZfKD berichteter Inzidenzwert vorlag, das Jahr 2018 [35 (S. II.15)]. Aus der in Abschnitt 3.2.3 bereits beschriebenen, aktuellen Datenabfrage beim ZfKD durch Regeneron geht jedoch hervor, dass die Fallzahlen der jährlichen Inzidenz sich – entgegen der Extrapolation – in den Folgejahren 2019 bis 2022 nicht wesentlich verändert haben, sondern weitgehend stabil geblieben sind (Tabelle 3-4) [33 (S. 2)]. So zeigten die Fallzahlen der jährlichen Inzidenz in den letzten verfügbaren fünf Jahren (2018–2022) maximale Differenzen vom Mittelwert dieser fünf Jahre von weniger als 3 %. Die Abweichung zwischen Extrapolation und tatsächlich beobachteten Neuerkrankungsfällen könnte in zunehmend differenzierten Diagnosen und Kodierungen in der Versorgung in den Vorjahren (vor 2018) begründet sein: Wie bereits in früheren Nutzenbewertungen diskutiert, ist davon auszugehen, dass es hierdurch in den Vorjahren zu einer unverhältnismäßig hohen (scheinbaren) Steigerung der Inzidenz kam, sodass in der Folge Extrapolationen auf Basis mittlerer Steigerungsraten zu deutlichen Überschätzungen führen würden [39 (S. II.13), 40 (S. II.11)].

Gemäß der aktuellen ZfKD-Abfrage lag die Fallzahl der Inzidenz des DLBCL bei Erwachsenen im letzten verfügbaren Berichtsjahr 2022 bei 6063 (siehe Tabelle 3-4) [33 (S. 2)]. Da dieser Wert den tatsächlich beobachteten Neuerkrankungsfällen innerhalb eines Jahres entspricht, auf keinen Annahmen beruht und den neuesten verfügbaren Datenstand des ZfKD widerspiegelt, wird er als valider angesehen als der mit hoher Unsicherheit behaftete extrapolierte Wert von 7103 Neuerkrankungen pro Jahr bei Erwachsenen aus dem Nutzendossier zu Epcoritamab. Daher wird im Folgenden zur Aktualisierung der Patientenanzahl eine jährliche Fallzahl der Inzidenz des DLBCL bei Erwachsenen von **6063** herangezogen.

Resultierende Anzahlen an Patienten in der Zielpopulation

Alle weiteren Herleitungsschritte und Anteile aus dem Nutzendossier zu Epcoritamab werden hier unverändert übernommen. Somit ergeben sich die Gesamtanzahlen an Patienten in der Zielpopulation, bezogen auf die Gesamtbevölkerung bzw. auf die GKV-Bevölkerung, durch Multiplikation der entsprechenden Patientenzahlen aus dem Nutzendossier zu Epcoritamab mit dem Faktor $\frac{6063}{7103} \approx 0,85$ (siehe Tabelle 3-5). Analog ergeben sich die Patientenzahlen für die Teilpopulationen a1) und a2) (vgl. Abschnitt 3.1.1) durch Multiplikation der vom IQWiG im Addendum zur Nutzenbewertung von Epcoritamab abgeleiteten Patientenzahlen je Teilpopulation mit dem gleichen Faktor. Die Berechnungen erfolgten ungerundet und können anhand der beigegeführten Excel-Datei nachvollzogen werden [41 (S. 1)]; in Tabelle 3-5 sind die Patientenzahlen kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet dargestellt.

Diskussion von Unsicherheiten der Herleitung der Patientenanzahl in der Zielpopulation

Für eine ausführliche Diskussion verschiedener Unsicherheiten der einzelnen Herleitungsschritte, die sowohl zu Unter- als auch Überschätzungen der Größe der Zielpopulation führen können, sei auf die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Epcoritamab verwiesen [35 (S. II.15 ff.), 38 (S. 6 f.)]. Wie oben diskutiert, wird im vorliegenden Dossier durch das Heranziehen der aktuellen, tatsächlich beobachteten Inzidenz des DLBCL als Ausgangspunkt der Herleitung eine Überschätzung der Patientenzahlen durch eine Extrapolation unverhältnismäßig hoher (scheinbarer) Inzidenzsteigerungen in der Vergangenheit vermieden. Aus Sicht von Regeneron ist dennoch auch weiterhin insgesamt von einer Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen, insbesondere aufgrund zweier zentraler Aspekte. Diese Aspekte – die

Therapieraten in Erst- und Zweitlinie sowie der Anteil an Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist – werden im Folgenden qualitativ diskutiert, jedoch mangels ausreichend belastbarer Daten nicht quantitativ in die Berechnung der Patientenzahlen einbezogen.

Erstens wird, wie auch vom IQWiG diskutiert [35 (S. II.16)], in der vorliegenden Herleitung angenommen, dass 100 % der neudiagnostizierten Patienten eine Erstlinientherapie beginnen und dass bei 100 % der Patienten mit Versagen der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie initiiert wird. Somit bleibt unberücksichtigt, dass in der Behandlungsrealität ein nicht zu vernachlässigender Anteil an Patienten aus verschiedenen Gründen keine Erst- oder Zweitlinientherapie erhält, auch wenn gemäß Leitlinienempfehlungen eine Therapie indiziert ist. So wird in Einzelfallentscheidungen z. B. aufgrund eines hohen Alters, Kontraindikationen oder individueller Entscheidung des Patienten keine Erstlinientherapie initiiert; zudem führen Todesfälle im Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Therapieeinleitung zu einer verringerten tatsächlichen Erstlinientherapierate. Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass mit jeder Therapielinie der Anteil an Patienten größer wird, die infolge der Krankheitsprogression vor Einleitung der nächsten Therapielinie versterben, für die eine weitere systemische Therapie nicht infrage kommt (z. B. aufgrund ihres Allgemeinzustands), oder die keine weitere Therapie wünschen. Auch die deutsche S3-Leitlinie geht in ihren Therapieempfehlungen sowohl für die Erstlinien- als auch die Rezidivtherapie auf Patienten ein, für die eine systemische Therapie nicht möglich ist und höchstens eine palliative Strahlentherapie zur Symptomkontrolle verbleibt [3 (S.102, S. 155)]. Basierend auf europäischen populationsbezogenen Studien und Ärzteumfragen mit einem Fokus auf Westeuropa erscheint aus Sicht von Regeneron ein Anteil von ca. 90–95 % an neudiagnostizierten DLBCL-Patienten, die eine Erstlinientherapie beginnen, versorgungsnah [42 (S. 58), 43 (S. 210), 44 (S. 6), 45 (S. 263 f.)]. Eine Erstlinientherapierate von 90 % war auch im Nutzendossier zu Polatuzumab Vedotin beim unvorbehandelten DLBCL als Untergrenze angenommen worden [46 (S. 24)]. Für die Zweitlinie wurde in der Literatur eine deutlich geringere Therapierate von 64 % in Westeuropa berichtet [42 (S. 58)]. Aus Sicht von Regeneron ist zwar davon auszugehen, dass die Zweitlinientherapierate aufgrund der in den letzten Jahren stark gestiegenen Verfügbarkeit hochwirksamer und besser verträglicher Therapieoptionen gegenwärtig bereits merklich höher liegt; dennoch stellt die in der vorliegenden Herleitung getroffene Annahme einer Zweitlinientherapierate von 100 % eine deutliche Überschätzung dar.

Zweitens basiert die Bestimmung des Anteils an Patienten, für die nach Scheitern der Erstlinientherapie eine CAR-T-Zelltherapie geeignet ist, in der Herleitung gemäß dem Nutzendossier von Epcoritamab auf einer retrospektiven bevölkerungsbasierten Analyse aus Kanada [34 (S. 31), 47]. Unsicherheiten im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ergeben sich einerseits durch den regionalen, rein kanadischen Fokus der Studie. Andererseits wurde die Eignung einer CAR T-Zelltherapie retrospektiv auf Basis von Kriterien bestimmt, die sich an den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel orientierten [47 (S. 218.e3)]. Auch wenn die Autoren verschiedene Szenarien hinsichtlich der Eignungskriterien berücksichtigt haben, bleibt ungewiss, inwieweit diese die Patientenselektion in der klinischen Praxis im deutschen

Versorgungskontext widerspiegeln. So betont die DGHO im Rahmen ihrer aktuellen Therapieempfehlungen, dass eine CAR-T-Zelltherapie auch älteren, ggf. nicht hochdosisfähigen und ggf. komorbiden Patienten angeboten werden soll und dass auf Basis aktueller *Real-World*-Analysen die Fähigkeit für eine CAR-T-Zelltherapie ohne grundsätzliche Altersgrenze kontext- und produktspezifisch evaluiert werden soll [7 (S. 13, S. 14), 48 (S. e1007 f.)]. Als grundsätzlich nicht geeignet für eine CAR-T-Zelltherapie werden gemäß Therapiealgorithmus der DGHO Patienten angesehen, die in einer geriatrischen Beurteilung als „*frail*“ eingestuft wurden. In der Literatur finden sich je nach Einschlusskriterien (Alter der Patienten: ≥ 65 Jahre oder ≥ 70 Jahre) Anteile von 18–38 % als *frail* eingestufte Patienten [49 (S. 1217), 50 (S. 4773), 51 (S. 922)]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose des DLBCL liegt bei ca. 65 Jahren [3 (S. 29)]. Wendet man daher zur Schätzung des Gesamtanteils an als *frail* eingestuften Patienten die Spanne von 18–38 % aufgrund des medianen Alters von 65 Jahren auf die Hälfte der Patienten an, ergibt sich ein Mindestanteil von 9–19 % der Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie grundsätzlich nicht geeignet ist. Ausgehend hiervon könnte in der vorliegenden Herleitung der mit 35–50 % angegebene Anteil an Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie nicht geeignet ist (vgl. Schritt 4b in Abbildung 3-2), in relevantem Maße überschätzt sein. Die Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie ist mit einer geringeren Rezidivrate im Vergleich zu den in der Herleitung berücksichtigten, nicht zellbasierten Therapiealternativen verknüpft (vgl. Schritte 7 und 9 in Abbildung 3-2). Somit ergibt sich eine möglicherweise relevante Überschätzung des Anteils an Patienten, die weitere Therapielinien benötigen und somit Teil der Zielpopulation sind. Es sei jedoch angemerkt, dass die Datenlage zum Anteil an Patienten, die im deutschen Versorgungsalltag tatsächlich eine CAR-T-Zelltherapie als Zweitlinienbehandlung erhalten, aufgrund der erst kürzlichen Zulassung der entsprechenden Wirkstoffe als Zweitlinientherapie noch stark begrenzt ist, sodass eine abschließende Beurteilung dieses Aspekts derzeit nicht möglich ist.

Zusammengefasst stellen die in Tabelle 3-5 aufgeführten Patientenzahlen aus Sicht von Regeneron die gegenwärtig verlässlichste Schätzung der Größe der Zielpopulation dar, auch wenn weiterhin von einer gewissen Überschätzung der Patientenzahlen auszugehen ist.

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.

Ausgangspunkt der obigen Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation ist die Fallzahl der jährlichen Inzidenz des DLBCL bei erwachsenen Patienten. Wie in Abschnitt 3.2.3 anhand von Daten des ZfKD dargelegt, waren die Fallzahlen der jährlichen Inzidenz in den letzten verfügbaren fünf Jahren (2018–2022) sehr stabil, mit maximalen Abweichungen vom Mittelwert dieser fünf Jahre von weniger als 3 % (siehe Tabelle 3-4). Daher wird hier davon ausgegangen, dass die Inzidenz auch in den nächsten Jahren weiterhin näherungsweise konstant bleiben wird.

In welchem Maße kürzliche und zukünftige Veränderungen der Therapielandschaft des DLBCL 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 insgesamt davon ausgegangen, dass innerhalb der nächsten fünf Jahre keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu erwarten sind. Entsprechend entfällt eine tabellarische Darstellung der prognostizierten Änderung der Größe der Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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 DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Nicht-quantifizierbar	789–1.652
	<u>Teilpopulation a1):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen	Nicht-quantifizierbar	395–838
	<u>Teilpopulation a2):</u> Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen	Nicht-quantifizierbar	395–814
CAR: chimeric antigen receptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 Patientenzahl ist in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 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 DLBCL entnommen. Darüber hinaus wurden Informationen aus den Fachinformationen der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel entnommen.

Die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz sowie die Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation des r/r DLBCL erfolgten anhand der Daten einer offiziellen Datenbankabfrage beim ZfKD durch die Regeneron GmbH und anhand der Patientenzahlen aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren und Beschlüssen des G-BA im Anwendungsgebiet, unter Berücksichtigung des Therapiestandards des r/r DLBCL seit Einführung der CAR-T-Zelltherapien in der zweiten Linie, basierend auf aktuellen Leitlinienempfehlungen und Ergebnissen einer orientierenden Literaturrecherche.

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 3.2.6 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. 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.
2. 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. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL [Zugriff: 15.10.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OL_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
4. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS (2006): Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*; 107(1):265-76.
5. Knight JS, Tsodikov A, Cibrik DM, Ross CW, Kaminski MS, Blayney DW (2009): Lymphoma after solid organ transplantation: risk, response to therapy, and survival at a transplantation center. *J Clin Oncol*; 27(20):3354-62.
6. Shapiro RS (2011): Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol*; 86(1):48-55.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2024): Onkopedia-Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Stand: Januar 2024). [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
8. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. (1989): Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*; 7(11):1630-6.
9. 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.
10. Sehn LH, Salles G (2021): Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*; 384(9):842-58.
11. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. (2010): Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome

- for patients with aggressive CD20⁺ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*; 28(14):2373-80.
12. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993): A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*; 329(14):987-94.
 13. Vaidya R, Witzig TE (2014): Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol*; 25(11):2124-33.
 14. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. (2016): Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplantation*; 51(1):51-7.
 15. Di Blasi R, Le Gouill S, Bachy E, Cartron G, Beauvais D, Le Bras F, et al. (2022): Outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma after failure of anti-CD19 CAR T-cell therapy: a DESCAR-T analysis. *Blood*; 140(24):2584-93.
 16. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. (2017): Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*; 130(16):1800-8.
 17. Friedberg JW (2011): Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2011:498-505.
 18. Pennings ERA, Durmaz M, Visser O, Posthuma EFM, Issa DE, Chamuleau MED, et al. (2024): Treatment and outcomes for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a contemporary, nationwide, population-based study in the Netherlands. *Blood Cancer Journal*; 14(1):3.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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>.
 22. Roche Registration GmbH (2023): Columvi[®]; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 23. Swedish Orphan Biovitrum AB (2022): Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Loncastuximab tesirin (D-936). [Zugriff: 19.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-955/2023-09-25_Wortprotokoll_Loncastuximab-Tesirin_D-936.pdf.
 25. 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.
26. 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>.
27. 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.
28. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2022): Public assessment report Lunsumio (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/005680/0000. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lunsumio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
29. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2023): Public assessment report Tepkinly (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/005985/0000. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepinkinly-epar-public-assessment-report_en.pdf.
30. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2023): Public assessment report Columvi (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/005751/0000. [Zugriff: 30.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/columvi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
31. Roche Registration GmbH (2022): Lunsumio®; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. European Medicines Agency (EMA); Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2022): Public assessment report Zynlonta (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/005685/0000. [Zugriff: 31.05.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
33. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) beim Robert Koch-Institut (2024): Aggregierte Daten zur altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Prävalenz und Inzidenz des DLBCL (ICD-10 C83.3) aus dem epidemiologischen Datensatz des ZfKD auf Basis der Landeskrebsregisterdaten. Datum des Datenexports: 24.10.2024. [Zugriff: 17.03.2025]. URL: <http://dx.doi.org/10.25646/12923>.
34. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2024): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Epcoritamab (Tepkinly®) - Modul 3A. [Zugriff: 08.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8120/2024_10_31_Modul3A_Epcoritamab.pdf.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]) - Nutzenbewertung

- gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 08.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8123/2024-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Epcoritamab_D-1133.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): 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/39-261-7164/2025-04-17_AM-RL-XII_Epcoritamab_D-1133.pdf.
37. 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.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Epcoritamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [DLBCL]) - Addendum zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 08.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8333/2025-04-17_Addendum-IQWiG_Epcoritamab_D-1133.pdf.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 07.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6196/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-867.pdf.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 07.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6691/2023-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf.
41. Regeneron GmbH (2025): Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation (r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien): Excel-Datei zum Nachvollziehen der Berechnungen.
42. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon EA (2022): Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma*; 63(1):54-63.
43. Arboe B, Olsen MH, Gørløv JS, Duun-Henriksen AK, Dalton SO, Johansen C, et al. (2019): Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark: a real-life population-based study. *Clin Epidemiol*; 11:207-16.
44. Daneels W, Roskamp M, Macq G, Saadoon EI, De Geyndt A, Offner F, et al. (2022): Real-World Estimation of First- and Second-Line Treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Health Insurance Data: A Belgian Population-Based Study. *Front Oncol*; 12:824704.

45. Wang HI, Smith A, Aas E, Roman E, Crouch S, Burton C, et al. (2017): Treatment cost and life expectancy of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a discrete event simulation model on a UK population-based observational cohort. *Eur J Health Econ*; 18(2):255-67.
46. Roche Pharma AG (2023): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Polatuzumab Vedotin (POLIVY®) - Modul 3A. [Zugriff: 10.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7338/2023_12_18_Modul3A_Polatuzumab_1L.pdf.
47. Puckrin R, Stewart DA, Shafey M (2022): Real-World Eligibility for Second-Line Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Large B Cell Lymphoma: A Population-Based Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy*; 28(4):218.e1-.e4.
48. Dreger P, Corradini P, Gribben JG, Glass B, Jerkeman M, Kersten MJ, et al. (2023): CD19-directed CAR T cells as first salvage therapy for large B-cell lymphoma: towards a rational approach. *The Lancet Haematology*; 10(12):e1006-e15.
49. Merli F, Luminari S, Tucci A, Arcari A, Rigacci L, Hawkes E, et al. (2021): Simplified Geriatric Assessment in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*; 39(11):1214-22.
50. Isaksen KT, Mastroianni MA, Rinde M, Rusten LS, Barzenje DA, Ramslien LF, et al. (2021): A simplified frailty score predicts survival and can aid treatment-intensity decisions in older patients with DLBCL. *Blood Adv*; 5(22):4771-82.
51. Tucci A, Martelli M, Rigacci L, Riccomagno P, Cabras MG, Salvi F, et al. (2015): Comprehensive geriatric assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective multicenter evaluation in 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL). *Leuk Lymphoma*; 56(4):921-6.

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 3-7 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 3-7: 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 DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	<u>Zyklus 1</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 21-Tage-Zyklus	1,0 Zyklus	6	32,3 – 34,6
		<u>Zyklus 2 – 4</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	3,0 Zyklen	3	
		<u>Erhaltungstherapie:</u> Alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen*	17,3 – 19,6 Zyklen	1	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientengruppe a1: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von					
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen	Einmalige Infusion	1,0 (einmalige Infusion)	1	1
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)		Einmalige Infusion	1,0 (einmalige Infusion)	1	1
Tisagenlecleucel (Kymriah®)		Einmalige Infusion	1,0 (einmalige Infusion)	1	1
Patientengruppe a2: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von					
Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen	Einmal pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Glofitamab (Columvi®)		<u>Zyklus 1</u> Tag 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	1,0 Zyklus	2	2
		<u>Zyklus 2 – 12</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	11,0 Zyklen	1	11

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)
Epcoritamab (Tepkinly®)		<u>Zyklus 1</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	1,0 Zyklus	4	4
		<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

CAR: *chimeric antigen receptor*; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär

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 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vorbetrachtung

Ist nach Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird die Anzahl an Zyklen rechnerisch auf ein Jahr standardisiert. Analog zu dem Vorgehen des G-BA bei Bewertungen anderer Arzneimittel in der Indikation DLBCL 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 3-7 wurden der Fachinformation von Ordspono® entnommen [1].

Odronextamab (Ordspono®) wird zur Behandlung des r/r DLBCL 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 Tage - 91 Tage = 274 Tage. 274 Tage - 15 Behandlungen bei Applikation alle 14 Tage = 64 Tage. 64 Tage/28 Tage = 2,3 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 (zVT) aus Sicht von Regeneron für Patientenpopulation a1 (*Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen*) eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Axicabtagen ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel.

Für Patientenpopulation a2 (*Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen*) sieht Regeneron als zVT eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Loncastuximab tesirin, Glofitamab und Epcoritamab an.

Es sei darauf hingewiesen, dass Glofitamab im vorliegenden Anwendungsgebiet seit Kurzem nicht nur als Monotherapie, sondern auch in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin zugelassen ist (für Patienten mit einem nicht anderweitig spezifizierten DLBCL, die für eine autologe SZT nicht geeignet sind). Wie in Abschnitt 3.1.2 diskutiert, erachtet Regeneron zum jetzigen Zeitpunkt primär die bereits etablierte und in Leitlinien empfohlene Anwendung als Monotherapie als Bestandteil der zVT, sodass im Folgenden nur die Therapiekosten der Monotherapie formal quantifiziert werden. Die Anwendung von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin würde zu höheren Jahrestherapiekosten führen.

Die nachfolgenden Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Tabelle 3-7 wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1-7].

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 [4].

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

Lisocabtagen maraleucel

Gemäß Fachinformation wird Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) autolog als Infusion zur Einmalgabe einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen angewendet. Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einer oder mehreren Durchstechflasche(n) [3].

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) [5].

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

Loncastuximab tesirin

Gemäß Fachinformation wird Loncastuximab tesirin (Zynlonta®) einmal pro Zyklus mit einer Zykluslänge von 21 Tagen verabreicht [7].

Ein Therapiejahr besteht aus 17,4 Zyklen ($= 365 \text{ Tage} / 21 \text{ Tage Zykluslänge}$) mit je einem Behandlungstag.

Somit ergeben sich im ersten Therapiejahr 17,4 Behandlungen ($= 17,4 \text{ Zyklen} \times 1 \text{ Behandlung}$), was bei einer Behandlungsdauer von je einem Tag pro Behandlung 17,4 Behandlungstage ergibt.

Glofitamab

Gemäß Fachinformation wird Glofitamab (Columvi®) als Monotherapie in 12 Zyklen mit einer Zykluslänge von je 21 Tagen verabreicht [6].

Im ersten Zyklus erfolgt die Gabe an Tag 8 und Tag 15. Ab dem zweiten Zyklus erfolgt die Gabe nur noch einmal pro Zyklus, immer an Tag 1.

Folglich ergeben sich im ersten Therapiejahr 13 Behandlungen ($= 1 \text{ Zyklus} \times 2 \text{ Behandlungen} + 11 \text{ Zyklen} \times 1 \text{ Behandlung}$), was bei einer Behandlungsdauer von je einem Tag pro Behandlung 13 Behandlungstage ergibt.

Epcoritamab

Gemäß Fachinformation wird Epcoritamab (Tepkinly®) in Zyklen mit einer Zykluslänge von 28 Tagen verabreicht [2].

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.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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 DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	32,3 – 34,6	<u>Zyklus 1</u> Tag 1: 0,2 mg (1 DSF à 2 mg) Tag 2: 0,5 mg (1 DSF à 2 mg) Tag 8 & 9: 2 mg (jeweils 1 DSF à 2 mg)	7.000,70 mg – 7.736,70 mg (14 DSF à 2 mg + 18 DSF à 80 mg + 17,3 DSF à 320 mg bis 14 DSF à 2 mg + 18 DSF à 80 mg + 19,6 DSF à 320 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 nichtmedika- mentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungs- gebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Tag 15 & 16: 10 mg (jeweils 5 DSF à 2 mg) <u>Zyklus 2 – 4</u> Tag 1, 8 & 15: 160 mg (jeweils 2 DSF à 80 mg) <u>Erhaltungs- therapie:</u> Alle 2 Wochen: 320 mg (jeweils 1 DSF à 320 mg) bzw. alle 4 Wochen*: 320 mg (jeweils 1 DSF à 320 mg)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientengruppe a1: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von				
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T- Zelltherapie infrage kommen	1	1 Infusions- beutel ^(a)	1 Infusionsbeutel ^(a)
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)		1	1 Infusions- beutel ^(b)	1 Infusionsbeutel ^(b)
Tisagenlecleucel (Kymriah®)		1	1 oder mehrere Infusions- beutel ^(c)	1 oder mehrere Infusionsbeutel ^(c)
Patientengruppe a2: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von				
Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T- Zelltherapie nicht infrage kommen	17,4	<u>Zyklus 1 & 2</u> 11,66 mg ^(d) (jeweils 2 DSF à 10 mg) <u>Ab Zyklus 3</u> 5,83 mg ^(d) (jeweils 1 DSF à 10 mg)	113,05 mg (19,4 DSF à 10 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)
Glofitamab (Columvi®)		13	<u>Zyklus 1</u> Tag 8: 2,5 mg (1 DSF à 2,5 mg) Tag 15: 10 mg (1 DSF à 10 mg) <u>Ab Zyklus 2</u> Einmal 30 mg (jeweils 3 DSF à 10 mg)	342,50 mg (1 DSF à 2,5 mg + 34 DSF à 10 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 & 22: 48 mg (jeweils 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)	1.248,96 mg (2 DSF à 4 mg + 26 DSF à 48 mg)

CAR: *chimeric antigen receptor*; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; DSF: Durchstechflasche; KG: Körpergewicht; r/r: refraktär oder rezidiert

^(a) Laut Fachinformation beträgt die Dosierung von Axicabtagen ciloleucel 2 x 10⁶ CAR-positive, lebensfähige Anti-CD19-T-Zellen pro kg KG (Spanne: 1 x 10⁶ – 2 x 10⁶ Zellen/kg KG), mit maximal 2 x 10⁸ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion [4].

^(b) Laut Fachinformation beträgt die Dosierung von Lisocabtagen maraleucel 100 x 10⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen [3].

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)
(c) Laut Fachinformation beträgt die Dosierung von Tisagenlecleucel 0,6 – 6 × 10⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen [5]. (d) Laut Fachinformation beträgt die Dosierung von Loncastuximab tesirin in den ersten beiden Zyklen 0,15 mg/kg KG. Bei einem Unisex-Standardpatienten mit einem Körpergewicht von 77,7 kg [8] ergibt sich somit eine Dosis von 11,66 mg. Ab dem dritten Zyklus beträgt die Dosierung 0,075 mg/kg KG, was einer Dosis von 5,83 mg entspricht [7]. Die Angaben zum Verbrauch sind auf zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt, für die Berechnung wurde mit dem ungerundeten Verbrauchswert gerechnet. * 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. 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 3-8, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Präparate, basieren auf den entsprechenden Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr [1-7]. Der Jahresverbrauch pro Patient wird in Milligramm und Anzahl an Durchstechflaschen (DSF) bzw. Infusionsbeuteln 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

In Zyklus 1 beträgt die Dosierung von Odronextamab (Orspono®) gemäß Fachinformation 0,2 mg an Tag 1, 0,5 mg an Tag 2, 2 mg an Tag 8 und 9 und 10 mg an Tag 15 und 16. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von jeweils 1 DSF à 2 mg an den Tagen 1, 2, 8 und 9 und jeweils 5 DSF à 2 mg an den Tagen 15 und 16 (insgesamt 14 DSF à 2 mg).

In Zyklus 2 bis 4 beträgt die Dosierung 160 mg, verabreicht jeweils an Tag 1, 8 und 15. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von jeweils 2 DSF à 80 mg.

In der Erhaltungsphase beträgt die Dosierung 320 mg, verabreicht alle zwei Wochen. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von jeweils 1 DSF à 320 mg.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch im ersten Jahr 7.736,70 mg (= 1 Gabe $\times$ 0,2 mg + 1 Gabe $\times$ 0,5 mg + 2 Gaben $\times$ 2 mg + 2 Gaben $\times$ 10 mg + 9 Gaben $\times$ 160 mg + 19,6 Gaben $\times$ 320 mg). Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 14 DSF à 2 mg, 18 DSF à 80 mg und 19,6 DSF à 320 mg (= 4 Gaben $\times$ 1 DSF à 2 mg + 2 Gaben $\times$ 5 DSF à 2 mg + 9 Gaben $\times$ 2 DSF à 80 mg + 19,6 Gaben $\times$ 1 DSF à 320 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 160 mg. Dazu werden jeweils 2 DSF à 80 mg benötigt. In der Erhaltungsphase beträgt die Dosierung auch weiterhin 320 mg alle 2 bzw. 4 Wochen. Dazu wird jeweils 1 DSF à 320 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 – 7.000,70 mg (= 1 Gabe $\times$ 0,2 mg + 1 Gabe $\times$ 0,5 mg + 2 Gaben $\times$ 2 mg + 2 Gaben $\times$ 10 mg + 9 Gaben $\times$ 160 mg + 17,3 Gaben $\times$ 320 mg). Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 14 DSF à 2 mg, 18 DSF à 80 mg und 17,3 DSF à 320 mg (= 4 Gaben $\times$ 1 DSF à 2 mg + 2 Gaben $\times$ 5 DSF à 2 mg + 9 Gaben $\times$ 2 DSF à 80 mg + 17,3 Gaben $\times$ 1 DSF à 320 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 (1 Infusionsbeutel), die dem Patienten infundiert werden.

Lisocabtagen maraleucel

Die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) erfolgt als patientenindividuelle Einmalgabe. Es werden dabei gewichtsunabhängig 100×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen (1 Infusionsbeutel) infundiert.

Tisagenlecleucel

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

Loncastuximab tesirin

Die Dosierung von Loncastuximab tesirin (Zynlonta[®]) erfolgt patientenindividuell anhand des Körpergewichts. Gemäß dem Vorgehen des G-BA wird hierzu ein Unisex-Standardpatient basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2021 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung berücksichtigt. Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht 77,7 kg [8].

Die Angaben zum Verbrauch sind auf zwei Nachkommastellen gerundet, für die Berechnung wurde mit dem ungerundeten Verbrauchswert gerechnet.

In Zyklus 1 und 2 beträgt die Dosierung 0,15 mg/kg KG, was einen durchschnittlichen Verbrauch von 11,66 mg ($= 0,15 \text{ mg/kg KG} \times 77,7 \text{ kg}$) Loncastuximab tesirin pro Patient ergibt. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 2 DSF Loncastuximab tesirin à 10 mg.

Ab Zyklus 3 beträgt die Dosierung 0,075 mg/kg KG, was einen durchschnittlichen Verbrauch von 5,83 mg ($= 0,075 \text{ mg/kg KG} \times 77,7 \text{ kg}$) Loncastuximab tesirin pro Patient ergibt. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 1 DSF Loncastuximab tesirin à 10 mg.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch im ersten Therapiejahr 113,05 mg ($= 2 \text{ Gaben} \times 11,66 \text{ mg} + 15,4 \text{ Gaben} \times 5,83 \text{ mg}$) Loncastuximab tesirin pro Patienten. Dies entspricht 19,4 DSF à 10 mg ($= 2 \text{ Gaben} \times 2 \text{ DSF à } 10 \text{ mg} + 15,4 \text{ Gaben} \times 1 \text{ DSF à } 10 \text{ mg}$).

Glofitamab

In Zyklus 1 beträgt die Dosierung von Glofitamab (Columvi[®]) 2,5 mg an Tag 1 und 10 mg an Tag 15. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 1 DSF Glofitamab à 2,5 mg und 1 DSF Glofitamab à 10 mg.

Ab Zyklus 2 beträgt die Dosierung 30 mg. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 3 DSF à 10 mg.

Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Gesamtverbrauch 342,50 mg ($= 1 \text{ Gabe} \times 2,5 \text{ mg} + 1 \text{ Gabe} \times 10 \text{ mg} + 11 \text{ Gaben} \times 30 \text{ mg}$). Dies entspricht 1 DSF à 2,5 mg und 34 DSF à 10 mg ($= 1 \text{ Gabe} \times 1 \text{ DSF à } 2,5 \text{ mg} + 1 \text{ Gabe} \times 1 \text{ DSF à } 10 \text{ mg} + 11 \text{ Gaben} \times 3 \text{ DSF à } 10 \text{ mg}$).

Epcoritamab

In Zyklus 1 beträgt die Dosierung von Epcoritamab (Tepkinly[®]) 0,16 mg an Tag 1, 0,8 mg an Tag 8 und 48 mg an Tag 15 und 22. Dies entspricht einem tatsächlichen Verbrauch von 2 DSF à 4 mg und 2 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 1.248,96 mg (= 1 Gabe × 0,16 mg + 1 Gabe × 0,8 mg + 26 Gaben × 48 mg). Dies entspricht 2 DSF à 4 mg und 26 DSF à 48 mg (= 2 Gaben × 1 DSF à 4 mg + 26 Gaben × 1 DSF à 48 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-9: 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]

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
	Ordspono 320 mg Infusionslösung 1 St PZN: 19481835 AVP: 15.893,70 €	14.987,53 € [1,77 € ^a]; 904,40 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientengruppe a1: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von		
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	YESCARTA 40-200 Mio. Zellen Infusionsdispersion 1 St PZN: 16230191 Krankenhauseinkaufspreis: 230.621,00 €	230.621,00 €
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)	BREYANZI 1,1-70 Mio.Zellen/ml Infusionsdispersion 1 St PZN: 17312815 Krankenhauseinkaufspreis: 227.500,00 €	227.500,00 €
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	KYMRIAH 1,2-600 Mio. Zellen Infusionsdispersion 1 St PZN: 14188467 Krankenhauseinkaufspreis: 239.000,00 €	239.000,00 €
Patientengruppe a2: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von		
Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)	ZYNLONTA 10 mg Plv.f.e.Konz.z.H.e.Inf.- Lsg.Dsfl. 1 St 10 mg PZN: 18423652 AVP: 7.688,02 €	7.250,48 € [1,77 € ^a]; 435,77 € ^b]
Glofitamab (Columvi®)	COLUMVI 2,5 mg Konz.z.Her.e.Infusionslösung 1 St 2,5 mg PZN: 18269599 AVP: 1.164,89 €	1.163,12 € [1,77 € ^a]
	COLUMVI 10 mg Konz.z.Her.e.Infusionslösung 1 St 10 mg PZN: 18269607 AVP: 4.531,02 €	4.529,25 € [1,77 € ^a]
Epcoritamab (Tepkinly®)	TEPKINLY 48 mg Injektionslösung Dsfl. 1 St 48 mg PZN: 18468206 AVP: 6.433,14 €	6.067,26 € [1,77 € ^a]; 364,11 € ^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 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)}]
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 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Tabelle 3-9 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-9 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 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 festbetrags-geregelte 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 3-9 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 DSF 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 Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers 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 DSF 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 Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 3.788,80 € ($= 4.016,67$ € - 1,77 € - 226,10 €).

Ordspono® 320 mg Infusionslösung

Der ApU beträgt 12.920,00 € für eine Packung mit 1 DSF à 320 mg. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 15.893,70 € 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 % ($\cong 904,40$ €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 14.987,53 € ($= 15.893,70$ € - 1,77 € - 904,40 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation a1 (*Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen*)

Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

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.

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)

BREYANZI 1,1-70 Mio.Zellen/ml

Gemäß Lauer-Taxe wird Lisocabtagen maraleucel 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 Lisocabtagen maraleucel nicht an. Weiterhin ist Lisocabtagen maraleucel 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 227.500,00 € 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.

Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)

Zynlonta® 10 mg Durchstechflasche

Der ApU gemäß § 78 (3a) Satz 1 AMG beträgt 6.225,31 € für eine Packung mit 1 DSF à 10 mg. Der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 7.688,02 € 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 % ($\triangleq 435,77$ €) auf den ApU ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 7.250,48 € ($= 7.688,02$ € - 1,77 € - 435,77 €).

Glofitamab (Columvi®)

Columvi® 2,5 mg Infusionslösung

Der ApU gemäß § 78 (3a) Satz 1 AMG beträgt 912,41 € für eine Packung mit 1 DSF à 2,5 mg. Der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 1.164,89 € auf Basis der AMPPreisV. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach

§ 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 1.163,12 € (= 1.164,89 € - 1,77 €).

Columvi® 10 mg Infusionslösung

Der ApU gemäß § 78 (3a) Satz 1 AMG beträgt 3.649,64 € für eine Packung mit 1 DSF à 10 mg. Der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 4.531,02 € auf Basis der AMPPreisV. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 4.529,25 € (= 4.531,02 € - 1,77 €).

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 % ($\cong$ 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 % ($\cong$ 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 €).

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

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-8 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-9 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 (Durchstechflaschen oder Infusionsbeutel) pro Packung. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren.

Tabelle 3-10: 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 €	18	68.198,40 €
	Ordspono 320 mg Infusionslösung 1 St PZN: 19481835 AVP: 15.893,70 €	14.987,53 €	17,3* – 19,6	259.284,27 €* – 293.755,59 €
	<i>Summe Arzneimittelkosten Odronextamab:</i>			328.966,53 €* – 363.437,85 €

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientengruppe a1: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von				
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	YESCARTA 40-200 Mio. Zellen Infusionsdispersion 1 St PZN: 16230191 Krankenhauseinkaufspreis: 230.621,00 €	230.621,00 €	1	230.621,00 €
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)	BREYANZI 1,1-70 Mio.Zellen/ml Infusionsdispersion 1 St PZN: 17312815 Krankenhauseinkaufspreis: 227.500,00 €	227.500,00 €	1	227.500,00 €
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	KYMRIAH 1,2-600 Mio. Zellen Infusionsdispersion 1 St PZN: 14188467 Krankenhauseinkaufspreis: 239.000,00 €	239.000,00 €	1	239.000,00 €
Patientengruppe a2: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von				
Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)	ZYNLONTA 10 mg Plv.f.e.Konz.z.H.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 1 St 10 mg PZN: 18423652 AVP: 7.688,02 €	7.250,48 €	19,4	140.659,31 €
Glofitamab (Columvi®)	COLUMVI 2,5 mg Konz.z.Her.e. Infusionslösung 1 St 2,5 mg PZN: 18269599 AVP: 1.164,89 €	1.163,12 €	1	1.163,12 €
	COLUMVI 10 mg Konz.z.Her.e. Infusionslösung 1 St 10 mg PZN: 18269607 AVP: 4.531,02 €	4.529,25 €	34	153.994,50 €
	Summe Arzneimittelkosten Glofitamab:			155.157,62 €

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 €	2	1.054,48 €
	TEPKINLY 48 mg Injektionslösung Dsfl. 1 St 48 mg PZN: 18468206 AVP: 6.433,14 €	6.067,26 €	26	157.748,76 €
	Summe Arzneimittelkosten Epcoritamab:			158.803,24 €

AVP: Apothekenverkaufspreis; DSF: Durchstechflasche; PZN: Pharmazentralnummer

^(a) Vgl. Tabelle 3-9

^(b) Vgl. Tabelle 3-8

^(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 3-11 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 3-11: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Odronextamab (Ordspono®)	Erwachsene mit r/r DLBCL 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:		
		Dexamethason 10 mg (oral)	Zyklus 1: Tag 3, 10 und 17 Zyklus 2: Tag 2	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientengruppe a1: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von				
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen	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
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen	Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion:		
		Fludarabin 30 mg/m ² (i. v.)	Einmal an 3 aufeinander folgenden Tagen 2 bis 7 Tage vor Therapiebeginn	3
		Cyclophosphamid 300 mg/m ² (i. v.)	Einmal an 3 aufeinander folgenden Tagen 2 bis 7 Tage 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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	Einmal vor Therapiebeginn	1
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen	Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion:		
		Fludarabin 25 mg/m ² (i. v.)	Einmal an 3 aufeinander folgenden Tagen vor Therapiebeginn	3
		Cyclophosphamid 250 mg/m ² (i. v.)	Einmal an 3 aufeinander folgenden Tagen vor Therapiebeginn	3
		Screenings:		
		Screening: Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	Einmal vor Therapiebeginn	1
		Screening: Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (GOP: 32618)	Einmal vor Therapiebeginn	1
		Screening: HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	Einmal vor Therapiebeginn	1
Patientengruppe a2: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von				
Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen	Dexamethason-Prämedikation:		
		Dexamethason 4 mg (oral oder i. v.)	Drei Tage lang, zweimal täglich, beginnend am Tag vor oder mindestens 2 Stunden vor der Gabe von Zynlonta®	104,4
Glofitamab (Columvi®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei	Prämedikation:		
		Dexamethason 20 mg (i. v.)	Zyklus 1: Tag 8 und 15	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen		Zyklus 2: Tag 1 Zyklus 3: Tag 1	
		Diphenhydramin 50 mg (oral)	Einmal pro Anwendung	13
		Paracetamol 1.000 mg (oral)	Einmal pro Anwendung	13
Epcoritamab (Tepkinly®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen	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
CAR: <i>chimeric antigen receptor</i> ; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-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 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-11 werden alle zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die im Rahmen der Behandlungen mit Odronextamab und der zVT gemäß den 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/m^2) und intravenös angewendetem Fludarabin (30 mg/m^2). 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.

*Lisocabtagen maraleucel**Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion*

Gemäß Fachinformation ist eine Vorbehandlung in Form einer konditionierenden Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Infusion von Lisocabtagen maraleucel notwendig. Das Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion besteht aus Fludarabin (täglich 30 mg/m^2 intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 300 mg/m^2 intravenös über 3 Tage).

Screening auf HBV, HCV und HIV

Gemäß Fachinformation muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Lisocabtagen maraleucel ein Screening auf HBV, HCV und 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/m^2 intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/m^2 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 das HBV, HCV und das humane Immundefizienz-Virus HIV durchgeführt werden.

Loncastuximab tesirin*Dexamethason-Prämedikation*

Gemäß Fachinformation soll, sofern nicht kontraindiziert, um durch Pyrrolbenzodiazepin (PBD) bedingte toxische Wirkungen abzumildern, 3 Tage lang zweimal täglich *per os* oder intravenös 4 mg Dexamethason verabreicht werden, beginnend am Tag vor der Gabe von Loncastuximab tesirin. Wird die Dexamethason-Prämedikation nicht am Tag vor der Loncastuximab tesirin-Gabe begonnen, sollte mindestens 2 Stunden vor der Loncastuximab tesirin-Gabe mit einer peroralen oder intravenösen Dexamethason-Gabe begonnen werden.

Glofitamab

Gemäß Fachinformation sollen alle Patienten vor der Behandlung mit Glofitamab in den ersten drei Zyklen und in allen nachfolgenden Infusionen mit einer Prämedikation behandelt werden. Im ersten Zyklus erfolgt die Behandlung an Tag 8 und Tag 15, in den darauffolgenden zwei Zyklen jeweils an Tag 1.

Prämedikation mit Kortikosteroiden

Eine Infusion mit einem intravenösem Kortikosteroid soll mindestens 1 Stunde vor der Behandlung mit Glofitamab abgeschlossen sein. Laut Fachinformation können entweder 20 mg Dexamethason, 100 mg Prednison/Prednisolon oder 80 mg Methylprednisolon gegeben werden. Analog zum Vorgehen des G-BA wird in diesem Dossier aus Wirtschaftlichkeitsgründen eine Behandlung mit 20 mg Dexamethason dargestellt.

Prämedikation mit Antihistaminikum

Mindestens 30 Minuten vor der Gabe von Glofitamab soll der Patient mit einem Antihistaminikum behandelt werden. Die Fachinformation nennt beispielhaft Diphenhydramin mit einer Dosierung von 50 mg.

Prämedikation mit oralem Antipyretikum

Mindestens 30 Minuten vor der Gabe von Glofitamab soll der Patient mit oralen Antipyretika behandelt werden. Die Fachinformation nennt beispielhaft Paracetamol mit einer Dosierung von 1.000 mg.

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 Diphenhydramin mit einer Dosierung von 50 mg (oral oder i. v.).

Prämedikation mit oralem Antipyretikum

Patienten sollen 30 bis 120 Minuten vor der Gabe von Epcoritamab mit oralen Antipyretika behandelt werden. Die Fachinformation nennt 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.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
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 i. v. (47,75 mg) FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konz.z.H.e.Inj.-/Inf.L. PZN: 11123929 2 ml in einer DSF GKV-Kosten: 111,68 € (= 118,54 € - 1,77 € - 5,09 €) 111,68 € pro Stück	111,68 € (= 111,68 € × 1 DSF)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Fludarabin 30 mg/m ² i. v. (57,3 mg) FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konz.z.H.e.Inj.-/Inf.L. PZN: 11123929 2 ml in einer DSF GKV-Kosten: 111,68 € (= 118,54 € - 1,77 € - 5,09 €) 111,68 € pro Stück	223,36 € (= 111,68 € × 2 DSF)
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 € × 2 DSF)
Cyclophosphamid 300 mg/m ² i. v. (573 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 € × 3 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 € × 3 DSF)
Dexamethason 4 mg (oral oder i. v.) DEXAMETHASON 4 mg JENAPHARM Tabletten PZN: 8918832 100 Stück GKV-Kosten: 77,77 € (= 79,54 € - 1,77 €) 0,78 € pro Stück (= 77,77 € / 100 Stück)	0,78 € (= 0,78 € × 1 TAB)
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 € × 5 TAB)
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)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
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 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)
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)
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) DIPHENHYDRAMIN Atida+ 50 mg Tabletten PZN: 16680652 20 Stück GKV-Kosten: 4,08 € (= 4,51 € - 0,23 € - 0,20 €) 0,20 € pro Stück (= 4,08 € / 20 Stück)	0,20 € (= 0,20 € × 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)
AMP: Ampullen; 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 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Ermittlung der Kosten für einzelne zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Tabelle 3-12 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 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 Apothekenabschlags 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 die 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 € erhältlich. Es wird 1 Packung benötigt. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 €, des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 3,47 € und des Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %) in Höhe von 5,78 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 73,42 € (= 84,44 € - 1,77 € - 3,47 € - 5,78 €) pro Packung. Bei einem Verbrauch von einer Packung ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 73,42 €.

Lisocabtagen maraleucel

Screening auf HBV, HCV und HIV

Gemäß Fachinformation muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Lisocabtagen maraleucel 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/m² intravenös. Bei einer angenommenen Körperoberfläche des Unisex-Standardpatienten gemäß Mikrozensus von 1,91 m² ergibt sich ein Verbrauch von 57,3 mg (1,91 m² × 30 mg/m²) 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 € erhältlich. Es werden 6 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 € und es entstehen GKV-Kosten in Höhe von 111,68 € (= 118,54 € - 1,77 € - 5,09 €) pro Packung. Bei einem Verbrauch von 6 Packungen ergeben sich Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 670,08 €.

Die Dosierung von Cyclophosphamid beträgt täglich 300 mg/m² intravenös. Bei einer angenommenen Körperoberfläche des Unisex-Standardpatienten gemäß Mikrozensus von 1,91 m² ergibt sich ein Verbrauch von 573 mg (1,91 m² × 300 mg/m²) 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 €.

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 € (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 25 mg/m² intravenös. Bei einer angenommenen Körperoberfläche des Unisex-Standardpatienten gemäß Mikrozensus von 1,91 m² ergibt sich ein Verbrauch von 47,75 mg (1,91 m² × 25 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 €.

Loncastuximab tesirin

Dexamethason-Prämedikation

Im Zuge einer prophylaktischen Prämedikation sollen die Patienten zu jeder Behandlung mit Loncastuximab tesirin 3 Tage lang, zweimal täglich, mit 4 mg Dexamethason (oral oder i. v.),

behandelt werden. Hierfür wird aufgrund der Wirtschaftlichkeit Dexamethason als 4 mg Tabletten angesetzt. Diese sind in einer Packung mit 100 Stück für einen Festbetrag von 79,54 € erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 77,77 € ($= 79,54 \text{ €} - 1,77 \text{ €}$). Um die Dosis von 4 mg zu erreichen, bedarf es 1 Tablette à 4 mg. Bei 104,4 Gaben à 4 mg kommt es somit zu einem Verbrauch von 104,4 Tabletten, was mit einer Packung nicht vollständig abgedeckt ist. Aufgrund der kontinuierlichen Gabe bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer nicht vertretbaren Toxizität werden 1,04 Packungen angesetzt.

Mit 1,04 Packungen à 100 Stück belaufen sich die Gesamtkosten für die GKV auf 81,19 €.

Glofitamab

Prämedikation mit Kortikosteroiden

Im Zuge der Prämedikation sollen die Patienten viermal mit 20 mg Dexamethason behandelt werden. Hierfür wird Dexamethason in 4 mg Injektionslösung angesetzt. Diese sind in einer Packung mit 10 Stück für einen Festbetrag 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 € ($= 16,92 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 0,44 \text{ €}$). Um die Dosis von 20 mg zu erreichen, bedarf es 5 Ampullen à 4 mg. Bei vier Gaben à 20 mg kommt es somit zu einem Verbrauch von 20 Ampullen, was mit zwei Packungen abgedeckt ist und somit Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 29,42 € verursacht.

Prämedikation mit Antihistaminikum

Zusätzlich soll der Patient im Zuge der Prämedikation insgesamt 13-mal mit 50 mg Diphenhydramin behandelt werden. Aus Wirtschaftlichkeitsgründen wird für alle Gaben 50 mg Diphenhydramin als Tablette angesetzt. Diese sind in einer Packung mit 20 Stück für einen Festbetrag von 4,51 € erhältlich. Nach Abzug des Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 0,23 € und des Rabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 0,20 € entstehen GKV-Kosten in Höhe von 4,08 € ($= 4,51 \text{ €} - 0,23 \text{ €} - 0,20 \text{ €}$). Um die Dosis von 50 mg zu erreichen, bedarf es einer Tablette à 50 mg. Bei dreizehn Gaben ergibt sich somit ein Verbrauch von 13 Tabletten, was mit einer Packung abgedeckt ist und Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 4,08 € verursacht.

Prämedikation mit Antipyretikum

Im Zuge der Prämedikation soll zudem noch Paracetamol in der Dosierung 1.000 mg 13-mal gegeben werden. Orales Paracetamol in der Wirkstärke 1.000 mg ist ausschließlich in Packungen mit 10 Stück verfügbar. Diese sind 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 € ($= 3,32 \text{ €} - 0,24 \text{ €} - 0,21 \text{ €}$). Bei dreizehn Gaben ergibt sich somit ein Verbrauch von 13 Tabletten, was mit zwei Packungen abgedeckt ist und Gesamtkosten für die GKV in Höhe von 5,74 € ergibt.

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 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 €.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (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 3-13: 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 DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	Prämedikation und Postmedikation ^(b) :	
		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 ^(a) (oral)	2,87 €
	Summe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:		80,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen	Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion ^(b) :	
		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
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen	Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion ^(b) :	
		Fludarabin 57,3 mg (30 mg/m ² , i. v.)	670,08 €
		Cyclophosphamid 573 mg (300 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>753,22 €</i>
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen	Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion ^(b) :	
		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>
Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen	Prämedikation:	
		Dexamethason 4 mg (oral)	81,19 €

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
Glofitamab (Columvi®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen	Prämedikation ^(b) :	
		Dexamethason 20 mg (i. v.)	29,42 €
		Diphenhydramin 50 mg (oral)	4,08 €
		Paracetamol 1.000 mg (oral)	5,74 €
	Summe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:		39,24 €
Epcoritamab (Tepkinly®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen	Prämedikation ^(b) :	
		Prednisolon 100 mg	19,85 €
		Diphenhydramin 50 mg (oral)	2,17 €
		Paracetamol 650 mg ^(a) – 1.000 mg (oral)	2,87 €
	Summe zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:		24,89 €

CAR: *chimeric antigen receptor*; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; LDC: Lymphozyten-depletionschemotherapie; 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.

^(b) 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.

Sonstige GKV-Leistungen

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf der aktuellen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Odronextamab sowie den Fachinformationen zu Loncastuximab tesirin, Glofitamab und Epcoritamab im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1, 2, 6, 7]. Die Bezeichnung der Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-14 aufgeführt. Die Kosten werden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“) entnommen [10]. Die daraus resultierenden Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr sind in Tabelle 3-15 dargestellt.

Tabelle 3-14: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung

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

Tabelle 3-15: 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					
Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	100,00 €	1	17,4	1.740,00 €
Glofitamab (Columvi®)		100,00 €	1	13	1.300,00 €
Epcoritamab (Tepkinly®)		100,00 €	1	28	2.800,00 €
* 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 3-16 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 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Odronextamab (Ordspono®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien	328.966,53 €* – 363.437,85 €	80,73 €	3.230,00 €* – 3.460,00 €	332.277,26 €* – 366.978,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientengruppe a1: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von					
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen	230.621,00 €	762,04 €	-	231.383,04 €
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)		227.500,00 €	753,22 €	-	228.253,22 €
Tisagenlecleucel (Kymriah®)		239.000,00 €	418,18 €	-	239.418,18 €
Patientengruppe a2: eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von					
Loncastuximab tesirin (Zynlonta®)	Erwachsene mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen	140.659,31 €	81,19 €	1.740,00 €	142.480,50 €
Glofitamab (Columvi®)		155.157,62 €	39,24 €	1.300,00 €	156.496,86 €
Epcoritamab (Tepkinly®)		158.803,24 €	24,89 €	2.800,00 €	161.628,13 €
CAR: <i>chimeric antigen receptor</i> ; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-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 DLBCL 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 Spanne von 789–1.652 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 (z. B. Allgemeinzustand, Komorbiditäten, Art und Therapieansprechen von Vortherapien) und gleichzeitig stehen weitere Therapieoptionen wie CAR-T-Zelltherapien, bispezifische Antikörper und ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zur Verfügung (vgl. Abschnitt 3.2.2). 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 den zulassungsbegründenden Studien ELM-1 und ELM-2 lag die Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 13,0 % bzw. 12,1 %.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die dauerhafte Behandlung mit Odronextamab erfolgt üblicherweise im ambulanten Versorgungsbereich. Eine stationäre Aufnahme zur Überwachung im Rahmen der initialen Dosissteigerung, wie sie beispielsweise für Epcoritamab erforderlich ist [2], ist für Odronextamab gemäß Fachinformation nicht vorgeschrieben [1]. Es ist dennoch davon auszugehen, dass in der klinischen Praxis eine stationäre Aufnahme zur Therapieeinleitung zur Sicherstellung der Patientensicherheit häufig erfolgen wird, insbesondere auch, da es sich um ein Patientenkollektiv mit relevanter Krankheitssymptomatik im Rezidiv handelt, die eine Indikation zur stationären Aufnahme darstellen kann [11]. 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 theoretische Marktpotenzial im Rahmen der GKV dar. Aufgrund der Verfügbarkeit weiterer etablierter Therapieoptionen im Anwendungsgebiet wird von einem deutlich geringeren Anteil der Zielpopulation ausgegangen, der im deutschen Versorgungsalltag tatsächlich mit Odronextamab (Ordspono®) behandelt wird. Die im Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient werden daher in der Versorgungsrealität nicht für die gesamte hergeleitete GKV-Zielpopulation anfallen.

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 diente 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. 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>.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2022): BREYANZI[®] 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: März 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Kite Pharma EU B.V. (2018): Yescarta[®]; Fachinformation. Stand: Juli 2024 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Novartis Europharm Limited (2018): Kymriah[®] 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: März 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Roche Registration GmbH (2023): Columvi[®]; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 04.06.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Swedish Orphan Biovitrum AB (2022): Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 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 diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) 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 $10 \times$ 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 Ordspiono 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 Ordspiono 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 Ordspiono 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 Ordspiono nahmen. Bei einigen dieser Patienten traten Symptome auf, die mit den bekannten Risiken von Ordspiono 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 Ordspono vermarktet wird, alle Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Ordspono 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 3-17: Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung entsprechend dem EU-Risk-Management-Plan (RMP)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Zytokin-Freisetzungs-syndrom (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 3-17 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 3-18 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 3-18 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 3-18: 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 3-18, 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 3-18 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 3-19 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 3-19: 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]	<i>Alle B-NHL-Kohorten</i>	
							182	34
							<i>Kohorten DLBCL+FL</i>	
							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]	<i>Alle B-NHL-Kohorten</i>	
							500	4
							<i>Kohorten DLBCL+FL</i>	
							347	2
Gesamt							<i>Alle B-NHL-Kohorten</i>	
							682	38
							<i>Kohorten DLBCL+FL</i>	
							509	34
In Prozent (%)							<i>Alle B-NHL-Kohorten</i>	5,57 %
							<i>Kohorten DLBCL+FL</i>	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: *European Union Clinical Trials Register*; 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 3-19 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 3-19 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 3-19 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 3-19 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 3-19 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 DLBCL eingeschlossen wurden, lag der Patientenanteil an deutschen Prüfzentren bei ca. 7,40 % (23 von 311 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.