

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tafasitamab (MINJUVI®)*

Incyte Biosciences Germany GmbH

### **Modul 3 A**

*Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder  
refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, für  
die eine autologe Stammzelltransplantation nicht  
infrage kommt*

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

Stand: 30.08.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	79
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	80

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 82

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Ann-Arbor-Klassifikation .....	15
Tabelle 3-2: NHL 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland: Darstellung der Fallzahlen und Raten nach Altersgruppe und Geschlecht. Zeitraum 2015-2017 .....	22
Tabelle 3-3: Inzidenz des NHL in Deutschland: Geschlechtsspezifische Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner). Betrachtungszeitraum 2013-2017 .....	23
Tabelle 3-4: Inzidenzzahlen für das NHL sowie dessen Subtypen.....	24
Tabelle 3-5: Anzahl der erwachsenen Patienten mit DLBCL.....	24
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	26
Tabelle 3-7: Herleitung der Patientenzahlen (47) .....	27
Tabelle 3-8: Übersicht zum Anteil an Patienten mit DLBCL in der GKV-Bevölkerung basierend auf den bisherigen Beschlüssen des G-BA .....	32
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	51
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	53
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	54
Tabelle 3-18: Dosisanpassungen im Fall von Nebenwirkungen.....	61
Tabelle 3-19: Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die Tafasitamab in der klinischen Studie MOR208C203 (L-MIND) erhielten .....	68
Tabelle 3-20: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen.....	74
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der bedeutsamen Risiken .....	75
Tabelle 3-22: Fehlende Informationen: Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit .....	76

Tabelle 3-23: Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten mit kürzlicher  
Anwendung B-Zell-depletierender Arzneimittel oder Chemotherapien ..... 77

Tabelle 3-24: Fehlende Informationen: Langzeitsicherheit ..... 78

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des  
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 81

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Lymphknotenregionen .....	16
Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10-Codes C82-C88, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100.000 (alter Europastandard) .....	25

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aaPI	Altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index
ABC	Activated B-Cell
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASHAP	Doxorubicin, Methylprednisolon, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplant)
BCL	B-Zell-Lymphom-Protein
BEAM	Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CD	Cluster of Differentiation
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin [Oncovin®], Predniso(lo)n
COO	Cell of Origin
CT	Computertomografie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
ESHAP	Etoposid, Methylprednisolon, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
ESMO	European Society for Medical Oncology

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EU	Europäische Union
FDG	F-18-Desoxyglukose
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal-center B-Cell
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GDP	Gemcitabine, Dexamethason, Cisplatin
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GemOx	Gemcitabin, Oxaliplatin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDC	Hochdosis-Chemotherapie
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
IgG	Immunglobulin G
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
k. A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LDH	Lactatdehydrogenase
M	Männlich
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NOS	Nicht näher spezifiziert (Non Otherwise Specified)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PMBCL	Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma)
PSUR	Periodic Safety Update Report
R	Rituximab
R/R	Rezidiert oder refraktär
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdatenanalysen
TEAE	Schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Event)
UE	Unerwünschte Ereignisse
UV	Ultraviolett
W	Weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Bei Tafasitamab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des Orphan Drug Status in der Europäischen Union [EU] am 15.01.2015, nach der Verordnung [EG] Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden) (1). Vor dem Hintergrund der geplanten Markteinführung

von Tafasitamab wurde der Orphan Drug Status von Tafasitamab erneut geprüft. Am 15.07.2021 bestätigte die Europäische Arzneimittelagentur (EMA), dass Tafasitamab die Kriterien für den Orphan Drug Status nach wie vor erfüllt (2). Aufgrund dessen ist gemäß Anlage II.1, Abschnitt 1.3 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), der Abschnitt 3.1 von Modul 3 nicht auszufüllen (3).

### **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).*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Nicht zutreffend.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen*

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

1. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation - Humanised Fc engineered monoclonal antibody against CD19 for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. EMA/COMP/793170/2014. 2015. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1424-public-summary-opinion-orphan-designation-humanised-fc-engineered-monoclonal-antibody-against\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1424-public-summary-opinion-orphan-designation-humanised-fc-engineered-monoclonal-antibody-against_en.pdf). [Zugriff am: 28.07.2021]
2. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product (EMA/OD/0000047254) - Humanised Fc engineered monoclonal antibody against CD 19 (Minjuvi). 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2020-02-20\\_An2\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2020-02-20_An2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf). [Zugriff am: 16.07.2021]

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma, DLBCL) handelt es sich um die am weitesten verbreitete maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Das DLBCL gehört zur Klasse der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) (1) und macht 30-40% aller NHL aus (2). Somit stellt das DLBCL die häufigste Form des B-Zell-Lymphoms dar und betrifft rund ein Drittel aller NHL in den westlichen Regionen (3). Es zählt zu den reifzelligen lymphatischen Neoplasien und ist durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet, der unbehandelt schnell zum Tod führt (4).

Laut der aktuellen Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Klassifikation wird zwischen dem nicht weiter spezifizierten (Non Otherwise Specified, NOS) DLBCL und anderen reifzelligen aggressiven/blastischen B-Zell-Lymphomen unterschieden. Die Abgrenzung der Subtypen erfolgt dabei über histologische, immunphänotypische, molekular- und zytogenetische sowie klinische Merkmale (1, 4).

Das DLBCL tritt überwiegend bei älteren Patienten mit einem Durchschnittsalter jenseits des 60. Lebensjahres auf. Es werden jedoch auch Fälle bei jungen Patienten und Kindern beobachtet. Männer sind dabei etwas häufiger betroffen als Frauen (2).

#### **Entstehung und Pathogenese**

Die Entstehung des DLBCL erfolgt in der Mehrzahl der Fälle ohne klinisch erkennbaren Verlauf (de novo). Nach Progression oder Transformation der Erkrankung kann es zu einem klinisch weniger aggressiven Lymphom kommen. Hier sind beispielsweise die chronische lymphatische Leukämie, ein follikuläres Lymphom, ein Marginalzonen-Lymphom oder ein Hodgkin-Lymphom zu nennen. Morphologische, biologische und klinische Studien haben es in der Vergangenheit ermöglicht, die Subgruppen des DLBCL in morphologische, molekulare und immunphenotypische Subgruppen und Krankheitsentitäten zu unterteilen. Trotz dieses klinischen Fortschritts, bestehen nach wie vor biologische und klinische Heterogenitäten, die keine eindeutigen Klassifizierungskriterien beinhalten und keine Klassifizierung zulassen (3).

Als Risikofaktoren für die Entstehung des DLBCL werden unter anderem Immundefekte, einschließlich des Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), iatrogen induzierter

Immunsuppression nach einer Organtransplantation oder der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen sowie Autoimmunerkrankungen genannt, die eine stetige immunsuppressive Therapie notwendig machen. Weiterhin zählen UV-Strahlung, Pestizide und Haarfärbemittel zu den signifikanten Risikofaktoren für das DLBCL (5).

Das DLBCL entsteht durch unterschiedliche genetische Veränderungen beziehungsweise durch unterschiedliche Häufigkeiten genetischer Veränderungen (1).

Die Pathogenese und das Krankheitsbild des DLBCL kennzeichnet eine gewisse Heterogenität, bei dem die Ursprungszelle (Cell of Origin, COO) Ähnlichkeiten aufweist. Eine Differenzierung einzelner DLBCL-Varianten erfolgt basierend auf der Genexpression (GCB-like, Activated B-Cell [ABC]-like), nach immunhistochemischen Merkmalen (insbesondere CD5, CD30, MYC, BCL2, BCL6, GCB-like, non-GCB-like) sowie nach genetischen Anomalien (insbesondere Translokation von *MYC*-, *BCL2*- und/oder *BCL6*) (4). Die jeweiligen Subgruppen des DLBCL sprechen unterschiedlich auf Chemotherapien und Zielsetzungen an (1). Das Ausmaß der Bedeutung dieser genetischen Klassifikation für die Krankenversorgung ist jedoch noch unklar (4).

### **Klinische Symptomatik**

Beim DLBCL handelt es sich um eine aggressive Erkrankung, daher weisen Patienten bei Diagnosestellung meist rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen auf. Die Symptomatik wird durch die Lokalisation der Manifestationen bestimmt. Etwa ein Drittel der Patienten leidet unter sogenannten B-Symptomen (Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsabnahme) und einige Patienten entwickeln Symptome, die auf eine Organbeteiligung zurückzuführen sind. Bei 10-20% der Patienten kommt es zu einer Knochenmarkinfiltration, die großzellig (konkordant) oder kleinzellig (diskordant) sein kann (2, 4).

### **Diagnostik**

Die Diagnosestellung sollte durch einen erfahrenen Hämatologen erfolgen. Es werden, anhand einer ausreichend großen Gewebeprobe, histologische, immunhistochemische, zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt (4).

Im Rahmen einer Routine-Diagnostik wird zunächst eine histologische Analyse einer möglichst großen Gewebeprobe durchgeführt. Die Morphologie ist für die Diagnose und Abgrenzung von Differentialdiagnosen von besonderer Bedeutung. Entspricht die Morphologie einem DLBCL, sind zur Einteilung entsprechend der WHO-Klassifikation nachfolgend weitere Analysen zur Testung auf genetische Veränderungen und Marker notwendig (4).

Im Labor werden Blutbild mit Differentialblutbild sowie klinisch-chemische Untersuchungen zur Abschätzung der Leber- (Bilirubin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT], Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT], alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyl-Transferase [Gamma-GT]) und Nierenfunktion (Kreatinin) durchgeführt. Zusätzlich wird die Lactatdehydrogenase (LDH) im Serum untersucht (4).

Zusätzlich sind zur Stadieneinteilung und Ausbreitungsdiagnostik eine Anamnese (B-Symptome) und eine körperliche Untersuchung (Tonsillen, Lymphknoten, Leber, Milz, Ergüsse, sicht- oder tastbare Raumforderungen), Computertomografien (CT) mit Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen sowie eine Knochenmarkbiopsie notwendig (4). International wird die FDG-PET (F-18-Desoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie) in der Ausbreitungsdiagnostik und der Evaluierung des Behandlungsergebnisses als Standard gesehen (4, 6), alternativ kann auch ein PET/CT-Scan herangezogen werden (4).

Erste Anzeichen eines DLBCL können Schwellungen des Lymphgewebes, beispielsweise im Nacken, in der Achselhöhle oder in der Leistengegend sein (7). Klinisch gesehen liegt bei den meisten Patienten eine rasch wachsende Tumormasse vor, die einen oder mehrere Lymphknoten sowie bei ca. 40% der Patienten auch extranodale Regionen umfasst. Ein Befall ist prinzipiell in jedem Gewebe möglich, besonders häufig tritt die Erkrankung jedoch im Magen-Darm-Trakt auf. Bei ca. einem Drittel der Patienten mit DLBCL treten systemische, sogenannte B-Symptome auf, einige Patienten leiden unter Symptomen, die mit der jeweiligen Organbeteiligung zusammenhängen (2).

### Stadien-Einteilung

Die Einteilung erfolgt basierend auf der Ann-Arbor-Klassifikation (siehe Tabelle 3-1) in vier verschiedene Stadien. Dabei werden sowohl die Zahl der betroffenen Regionen als auch deren Lokalisation berücksichtigt. Die Definition der Lymphknotenregionen ist in Abbildung 1 dargestellt. Zusätzlich wird jedes Stadium in A- und B-Kategorie, abhängig vom Vorhandensein von Allgemeinsymptomen, unterteilt (4).

Tabelle 3-1: Ann-Arbor-Klassifikation

<b>Stadium I</b>	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
<b>Stadium I<sub>E</sub></b>	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes
<b>Stadium II</b>	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
<b>Stadium II<sub>E</sub></b>	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
<b>Stadium III</b>	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
<b>Stadium III<sub>E</sub></b>	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
<b>Stadium IV</b>	Diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe (mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation sowie eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks gelten als diffuser Befall)
<b>Suffix S</b>	Befall der Milz (gilt als Lymphknoten)
<b>Zusatz A</b>	Keine der unter B definierten Allgemeinsymptome
<b>Zusatz B</b>	Eines oder mehrere der folgenden drei Allgemeinsymptome: Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38 C, nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß mit Wäschewechsel, nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten
Quelle: (4)	

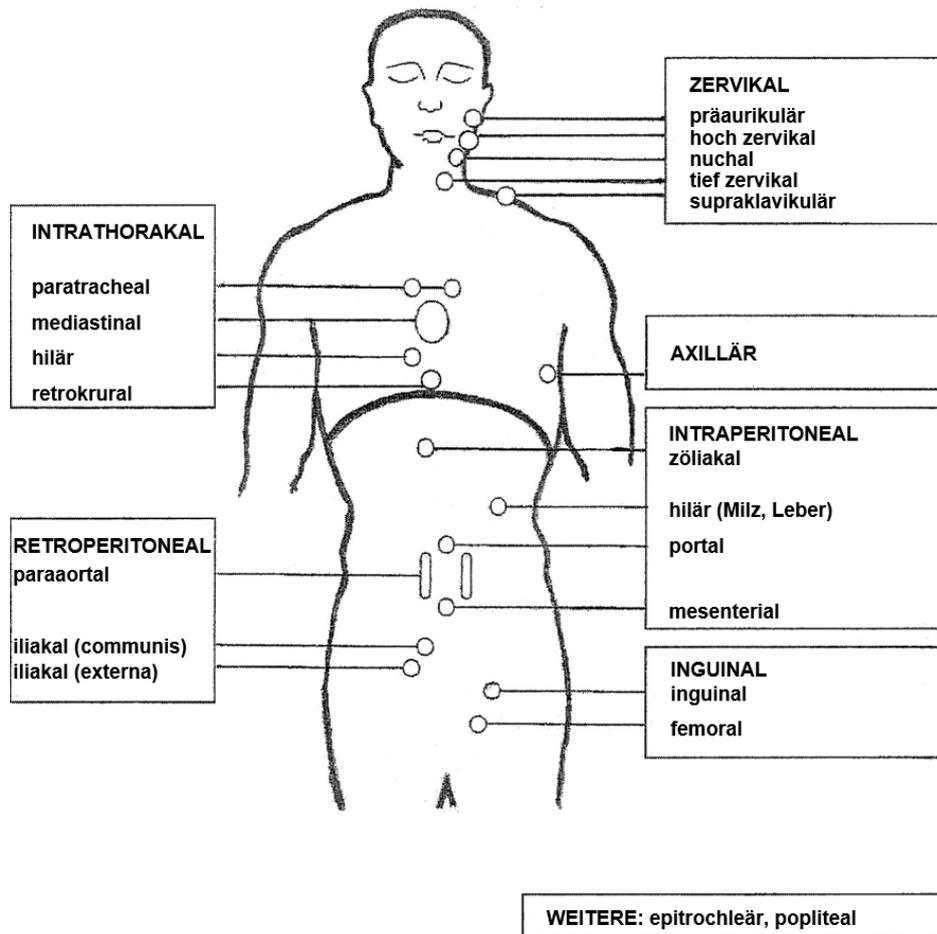


Abbildung 1: Lymphknotenregionen

Quelle: (4)

### Prognostik

Zur Einschätzung der individuellen Prognose eines DLBCL-Patienten dient der Internationale Prognostische Index (IPI). Als prognostische Faktoren werden

- Alter:  $\leq$  vs.  $>60$  Jahre,
- Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS]): 0-1 vs. 3-5,
- Ann-Arbor-Stadium: I, II vs. III, IV,
- Befall extranodaler Organe: 0-1 vs.  $\geq 2$  extranodale Organe und
- LDH:  $\leq$  obere Normgrenze vs.  $>$  obere Normgrenze in günstiger vs. ungünstiger Ausprägung (0 vs. 1 Punkt)

betrachtet (4).

Anhand der Ausprägung lassen sich vier Risikogruppen ableiten (8):

- 0-1 Punkt(e): niedriges Risiko

- 2 Punkte: niedrig-intermediäres Risiko
- 3 Punkte: hoch-intermediäres Risiko
- 4-5 Punkte: hohes Risiko

Der auf die Faktoren Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und LDH reduzierte altersadjustierte IPI (aaIPI) erlaubt zudem eine Überlebensdiagnose unabhängig vom Alter. Als weitere Risikofaktoren, unabhängig vom IPI, werden laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) der großzellige (konkordante) Knochenmarksbefall, eine sehr große Lymphommanifestation (Bulk,  $\geq 7,5$  cm), das Vorliegen der immunoblastischen Variante, der immunhistochemische Nachweis einer kombinierten MYC- und BCL2-Expression sowie Double- oder Triple-Hit Lymphome – aggressive reifzellige B-Zell-Lymphome mit gleichzeitiger MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokation – auch High-Grade B-Zell-Lymphome genannt, gesehen (4).

Das DLBCL ist eine prinzipiell heilbare, unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankung, die, sofern Komorbiditäten oder andere Umstände das nicht ausschließen, mit kurativer Intention behandelt werden kann (4). Die Prognose des DLBCL hat sich in den letzten 20 Jahren erheblich verbessert, was vor allem auf den Zusatz von Rituximab, dem ersten zugelassenen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper, zur Standardchemotherapie (CHOP [Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin], Vincristin [Oncovin<sup>®</sup>], Predniso[lo]n]), zurückzuführen ist (9). Die Zugabe von Rituximab zur Erstlinien-Behandlung verbesserte zum einen die Komplettremission um 15-20%, zum anderen das ereignisfreie Überleben (EFS) über 5 Jahre von 29 auf 47% bei Patienten zwischen 60 und 80 Jahren sowie das EFS über 3 Jahre von 59 auf 79% bei Patienten zwischen 18 und 60 Jahren (10). Das 5-Jahres-Überleben für DLBCL-Patienten nach Erstlinien-Therapie mit Rituximab und Polychemotherapie (Rituximab [R]-CHOP) beträgt zwischen 60 und 70% (2). Allerdings ist die Prognose speziell für ältere Patienten sowie Patienten mit Komorbiditäten weiterhin ungünstig. Trotz dieser bemerkenswerten Fortschritte gibt es jedoch immer noch einen beträchtlichen Anteil an Patienten, der primär refraktär ist oder mit einer rezidivierten Erkrankung, welche die Überlebenschancen beeinträchtigen. Laut einer Studie von Rovira et al. erhielten mehr als die Hälfte der primär refraktären Patienten nur palliative Maßnahmen, hauptsächlich aufgrund ihres höheren Alters und/oder ihres schlechten Performance Status (10). Für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung ist die Prognose daher mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr deutlich schlechter (11-13).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Tafasitamab wird in Kombination mit Lenalidomid angewendet zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt (14).

Gemäß dieser Definition umfasst die Patientenpopulation für die Therapie mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid Patienten, die – da sie für eine ASZT ungeeignet sind –, eine schlechte Prognose haben und nach der Standard-(Immun)chemotherapie ein Rezidiv entwickelten oder ein refraktäres DLBCL aufweisen (15, 16).

### 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.*

Bei dem DLBCL handelt es sich um die am weitesten verbreitete maligne Erkrankung des lymphatischen Systems (4). Das DLBCL gehört zur Klasse der NHL. Es macht rund 30-40% aller NHL aus und stellt die häufigste Form des B-Zell-Lymphoms dar (2).

#### Therapien

Die Therapie des DLBCL erfolgt in der Regel mit kurativer Intention (4). Gemäß deutschen und internationalen Leitlinien wird in der Erstlinie üblicherweise eine Kombination aus Rituximab und Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie (R-CHOP) eingesetzt (4, 6, 17). Im Rahmen dieser Therapie liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben über alle Subgruppen hinweg bei 60-70% (2).

Die Therapie eines rezidierten DLBCL hängt vom Alter und dem körperlichen Allgemeinzustand des Patienten sowie der Dauer der Remission ab. Als Standardtherapie nach Versagen der Erstlinien-Therapie steht für junge Patienten unterhalb des 60. bis 70. Lebensjahres sowie für ältere Patienten ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosis-Chemotherapie (HDC) mit anschließender ASZT zur Verfügung (4). Dieses Vorgehen wird empfohlen, wenn das Rezidiv auf eine konventionell dosierte Induktionstherapie (Salvage-Chemotherapie) anspricht und das Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv mehr als zwölf Monate beträgt (4). Als Induktionstherapien werden in der deutschen Leitlinie drei Zyklen des R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin)- bzw. R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)-Protokolls empfohlen. Alternativ kann das R-GDP (Gemcitabine, Dexamethason, Cisplatin)-Protokoll herangezogen werden. Für die konsolidierende Hochdosis-Therapie wird meist das BEAM (Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan)-Protokoll verwendet (4).

Laut nationalen und europäischen Leitlinien-Empfehlungen wird für Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosis-Therapie eine allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSZT) empfohlen (4, 6). Bei Kontraindikation gegen eine alloSZT oder gegen Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Zellen verbleiben diesen Patienten nur experimentelle Therapieansätze bzw. der Wechsel von einem kurativen zu einem palliativen Therapiekonzept (4).

Kommen Patienten, aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität für eine ASZT oder alloSZT nicht infrage, stehen als theoretisch kurative Therapieoptionen neben den R-DHAP- und R-

ICE-Protokollen unter anderem auch R-GemOx (Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin)-, R-ESHAP (Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin)- und R-ASHAP (Doxorubicin, Methylprednisolon, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin)-Regime zur Verfügung. Ein kuratives Therapiekonzept scheint insbesondere dann sinnvoll, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht. Bei kurzem Rezidivintervall oder chemorefraktärer Erkrankung ist in vielen Fällen ein palliatives Therapiekonzept zu favorisieren (4).

Alternativ stehen das seit Mai 2012 zugelassene Anthracendion-Derivat Pixantron für Patienten mit mehrfach rezidiviertem aggressivem B-Zell-Lymphom sowie der seit Januar 2020 zugelassene Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, zur Verfügung (18, 19). Die seit August 2018 in der EU zugelassene CAR-T-Zell-Therapien zur Behandlung von Patienten mit mindestens zwei Vortherapien stellen ebenfalls eine Option für einen Teil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dar (20, 21).

### **Therapeutischer Bedarf**

Das DLBCL und die ihm verwandten Entitäten sind prinzipiell heilbare, unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankungen (4). Es handelt sich um eine aggressive Erkrankung, bei der etwa 20-50% der Patienten nicht auf die Erstlinien-Therapie ansprechen oder danach einen Rückfall erleiden (13) (22)

Während für DLBCL-Patienten in der Erstlinien-Therapie primär kurative Behandlungskonzepte mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von bis zu 70% (2) zur Verfügung stehen, ist für Patienten mit rezidivierter und refraktärer Erkrankung die Prognose mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr deutlich schlechter (11-13, 23). Der Einsatz potenziell kurativer Therapien (d. h. intensive Induktionstherapie gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosis-Therapie mit anschließender ASZT, alloSZT, CAR-T-Zell-Therapien, erneute Immunchemotherapie) ist in dieser Situation häufig nicht mehr möglich. So kommen für eine Hochdosis-Therapie mit anschließender ASZT nur etwa die Hälfte der rezidivierten oder refraktären Patienten in der zweiten Therapielinie infrage (23, 24), während der andere Teil dieser Patienten hierfür als nicht geeignet eingestuft wird (25, 26). Für wiederum nur ca. 50% der ursprünglich für eine ASZT geeigneten Patienten wird tatsächlich eine Stammzelltransplantation durchgeführt (12, 22). Die andere Hälfte der Patienten erreicht mit der Induktionstherapie keine ausreichende Remissionstiefe oder es gibt andere Gründe die gegen die Durchführung der ASZT sprechen. Dazu zählen unter anderem der Wunsch und die Entscheidung des Patienten.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben eine nach einer oder mehr systemischen Therapien rezidivierte oder refraktäre Erkrankung, ohne dass eine dauerhafte Remission erzielt werden konnte, und kommen für eine ASZT nicht Frage.

Das CD19-Antigen, an das Tafasitamab bindet, ist aufgrund der verlässlichen Expression ab Beginn der B-Zell-Reifung bis zu den reifen B-Zellen insbesondere für Patienten, bei denen eine vorangegangene CD20-gerichtete Therapie keine ausreichende Wirksamkeit (mehr) zeigt, ein vielversprechender Angriffspunkt. Beispielsweise ist die Expression von CD19 auf der Zelloberfläche im Vergleich zu CD20 niedriger, beginnt aber früher und hält länger durch die B-Zellreifung an. Folglich ist das Spektrum lymphoider Malignome, die CD19 exprimieren, breiter. Obwohl das Chemotherapie-Rituximab-Protokoll zu erheblichen Verbesserungen der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens geführt hat, fehlt bei einigen B-Zell-Tumoren die CD20-Expression oder geht im Verlauf der Rituximab-Behandlung verloren. Infolgedessen sprechen nicht alle Patienten auf Rituximab an, und viele derjenigen, die auf Rituximab ansprechen, werden ein Rezidiv erleiden. Daher können Anti-CD19-Antikörper wie Tafasitamab gegen frühe B-Zell-Malignome, für die eine Behandlung mit Rituximab nicht infrage kommt oder im Rahmen einer Salvage-Therapie für Patienten, die auf Rituximab nicht ansprechen, wirksam sein (27).

Auch CAR-T-Zell-Therapien haben als Zielmolekül CD19. Allerdings stehen sie Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL erst ab der Drittlinie zur Verfügung (28, 29). Nachteile dieser Therapien sind zudem die Herausforderungen bei der Herstellung, hohe Lieferkosten, eine erhebliche Toxizität, starke Entzündungsreaktionen sowie neurologische Nebenwirkungen mit teilweise tödlichen Verläufen (30, 31), sowie die Notwendigkeit der Überweisung des Patienten an spezialisierte Behandlungszentren (28, 29, 32, 33). Auswertungen zur Durchführung von CAR-T-Zell-Therapien in Deutschland – basierend auf Daten von 203 Patienten aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen – bestätigten die bereits in den Zulassungsstudien festgestellten Toxizitäten einer CAR-T-Zell-Therapie, während die Wirksamkeit dieser Therapie niedriger war als in den Zulassungsstudien beschrieben (34). Eine Befragung von Onkologen/Hämatologen in den USA im Februar (59 Ärzte) bzw. November 2019 (55 Ärzte) ergab, dass eine CAR-T-Zell-Therapie oftmals nicht zum Einsatz kommt. So gaben 46% (Februar 2019) bzw. 29% (November 2019) der Ärzte an, ihren Patienten aufgrund der umständlichen Logistik, hoher Kosten und der Toxizität der Therapie keine CAR-T-Zell-Therapien verordnet zu haben (35). Ein großes Problem ergibt sich auch aus der langen Herstellungsdauer der CAR-T-Zellen: Registerdaten aus Frankreich geben eine mediane Dauer von 50 Tagen (43 bis 60 Tage) zwischen Anforderung der CAR-T-Zellen und der Infusion an (36). Diese Therapie kommt für viele Patienten nicht infrage, da sie aufgrund des aggressiven Krankheitsverlaufs nicht so lange untherapiert bleiben können.

Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab stellt eine weitere zugelassene Therapieoption im Anwendungsgebiet dar, die ein vielversprechendes progressionsfreies Überleben bietet, jedoch mit zahlreichen hämatologischen Toxizitäten verbunden ist (18, 32).

Letztendlich gibt es keine übereinstimmend empfohlene Standardtherapie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die für eine Stammzelltransplantation ungeeignet sind (4, 37-39). Weitere Kombinations-Chemo(immun)therapien sollten nur bei denjenigen Patienten angewendet werden, die tatsächlich von einer weiteren Therapie profitieren könnten

(17). Vielen Patienten blieb daher bislang lediglich die Teilnahme an einer Studie, um ihre Therapieoptionen zu verbessern (4, 6, 17, 40). Mit Tafasitamab (in Kombination mit Lenalidomid) steht Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine ASZT infrage kommen, nun eine neue wirksame Therapieoption zur Verfügung, die im Vergleich zum seit Januar 2020 im selben Anwendungsgebiet zugelassenen Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polivy® (Polatumumab Vedotin) vergleichbare Ansprechraten und eine längere Ansprechdauer aufweist (41).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Anwendungsgebiet von Tafasitamab umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die für eine ASZT nicht infrage kommen (14).

Derzeit existiert in Deutschland noch kein epidemiologisches Register mit verlässlichen Daten zu Inzidenz und Prävalenz des DLBCL. Die Darstellung der Prävalenz- und Inzidenzdaten basiert auf den Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI).

#### Prävalenz

Auf Basis des ICD-10-Codes (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) für NHL, dem das DLBCL (ICD-10, C83.3) zuzuordnen ist, können in einer Datenbankabfrage des ZfKD Prävalenzdaten identifiziert werden. Die 5-Jahres-Prävalenz der NHL betrug im Jahr 2017 über alle Altersgruppen hinweg 61.748 registrierte Patienten. Davon waren 28.124 Frauen und 33.624 Männer (Datenstand vom 16.03.2021) (42). Eine Übersicht der Fallzahlen und Raten des NHL, die auf der 5-Jahres-Prävalenz beruhen, wird nachstehend dargestellt.

Tabelle 3-2: NHL 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland: Darstellung der Fallzahlen und Raten nach Altersgruppe und Geschlecht. Zeitraum 2015-2017

Alter (Jahre)	Parameter	2015		2016		2017	
		W	M	W	M	W	M
0-44	5-Jahres-Prävalenz Fallzahlen	1.965	3.099	1.957	3.101	1.945	3.103
45-54		3.079	4.133	3.094	4.120	3.039	4.170
55-64		5.310	6.229	5.463	6.399	5.526	6.539
65-74		7.457	8.870	7.355	8.630	7.219	8.595
>75		9.928	10.087	10.226	10.579	10.395	11.217
<b>Gesamt</b>		<b>27.739</b>	<b>32.418</b>	<b>28.095</b>	<b>32.829</b>	<b>28.124</b>	<b>33.624</b>
0-44	5-Jahres-Prävalenz Rohe Rate (je 100.000 Einwohner)	10,1	15	10	15	9,9	14,9
45-54		46,2	60,7	47,2	61,6	47,5	64
55-64		93,2	112,4	93,8	112,7	92,8	112,3
65-74		170,5	225,8	169,9	221,8	164,6	218,3
>75		183,1	282	183,8	283,8	185,7	296
Quelle: (42)							
M: Männlich; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; W: Weiblich							

Aus den Daten zur 5-Jahres-Prävalenz des NHL wird ersichtlich, dass Männer häufiger betroffen sind als Frauen (42). Weiterhin wird deutlich, dass die Fallzahlen mit zunehmendem Alter ansteigen. Im Jahr 2018 lagen gemäß den vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten für das Jahr 2018 17.493 Diagnosen mit ICD-10-Code C83.3 bei Männern und 14.241 bei Frauen vor (43).

### Inzidenz

Wie auch bei den Prävalenzdaten werden vom ZfKD keine genauen Inzidenzdaten zum DLBCL zur Verfügung gestellt. Angaben zur Inzidenz finden sich nur auf Ebene des übergeordneten ICD-10-Codes C82-C83 (NHL). Laut ZfKD beläuft sich die Anzahl der Patienten mit NHL im Jahr 2017 auf 19.199. Männer erkranken mit 10.649 Fällen etwas häufiger als Frauen mit 8.550 Fällen (44) (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz des NHL in Deutschland: Geschlechtsspezifische Fallzahlen und Raten (je 100.000 Einwohner). Betrachtungszeitraum 2013-2017

Geschlecht	Parameter	2013	2014	2015	2016	2017	Gesamt
W	Inzidenz Fallzahlen	7.983	8.031	8.270	8.685	8.550	41.519
M		9.271	9.621	10.199	10.324	10.649	50.064
<b>Gesamt</b>		<b>17.254</b>	<b>17.652</b>	<b>18.469</b>	<b>19.009</b>	<b>19.199</b>	<b>91.583</b>
W	Inzidenz Rohe Rate (Je 100.000 Einwohner)	19,4	19,5	19,9	20,8	20,4	-
M		23,5	24,2	25,4	25,4	26,1	
<b>Gesamt</b>		<b>42,9</b>	<b>43,7</b>	<b>45,3</b>	<b>46,2</b>	<b>46,5</b>	
Quelle: (44)							
M: Männlich; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; W: Weiblich							

Die Datenbank des HEAMACARE-Projekts umfasst registrierte Neuerkrankungen in 44 europäischen Krebsregistern aus den Jahren 2000-2002. Die dort angegebene rohe Inzidenzrate beträgt europaweit 3,81 pro 100.000 Einwohner (6, 45). Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die der Inzidenzrate zugrunde liegenden Zahlen nur das „diffuse B-Zell-Lymphom“ umfassen (45). Unter Berücksichtigung der deutschen Gesamtbevölkerung von 83.155.031 (Stand: 31.12.2020, (46)) lässt sich eine jährliche Inzidenz für das DLBCL in Deutschland von 3.168 berechnen (47).

Im Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 werden als mittlere jährliche Zahl an Neuerkrankungen für „diffuse B-Zell-Lymphome“ (bezogen auf den Zeitraum von 2011-2013 für erwachsene Patienten) 5.060 Fälle (2.430 Männer und 2.630 Frauen) angegeben (48). Dies entspricht einer jährlichen Inzidenz von 6,1 Fällen ( $5.060/83.155.031 \times 100.000$ ) je 100.000 Einwohner bei einer Bevölkerungszahl von 83.155.031 (Stand: 31.12.2020, (46, 47)). Jedoch ist unklar, inwieweit unter dem Begriff „diffuses B-Zell-Lymphom“ Entitäten berücksichtigt wurden, die nicht dem DLBCL zugeordnet werden können. Die DGHO-Leitlinie wiederum geht, ohne Angabe von Quellen, von einer vergleichsweise hohen Inzidenz des DLBCL von 7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern aus (4). Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung der deutschen Gesamtbevölkerung 83.155.031 (Stand: 31.12.2020, (46)) in Deutschland eine jährliche Inzidenz für das DLBCL von 5.821 Neuerkrankungen/Jahr.

Alternativ kann die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr ebenfalls basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz (ZfKD) für das NHL (61.748 Patienten/5) berechnet werden (42, 44). Laut der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie zum DLBCL liegt der Anteil des DLBCL am NHL bei 30-58% (6). Daraus ergibt sich eine Spanne von 3.705 bis 7.163 Neuerkrankungen pro Jahr. Allerdings bezieht sich auch die ESMO-Leitlinie auf das HEAMACARE-Projekt und somit handelt es sich um den Anteil an Patienten mit „diffusem B-Zell-Lymphom“ (6).

Die Inzidenzzahlen für das NHL und seine Subtypen lassen sich generell nur schwer vergleichen. Die berücksichtigten Daten zur Inzidenz des DLBCL werden in Tabelle 3-4 zusammengefasst.

Tabelle 3-4: Inzidenzzahlen für das NHL sowie dessen Subtypen

Quelle	Zeitraum	Entität	Inzidenz/Prävalenz/%	Anzahl <sup>a</sup>
HAEMACARE-Projekt (6, 45)	2000-2002	Diffuses B-Zell-Lymphom	3,81 Fälle/100.000 Einwohner/Jahr	3.168
RKI (48)	2011-2013	Diffuses B-Zell-Lymphom	2.430 Männer/2.630 Frauen	5.060
DGHO-Leitlinie (4)	-	DLBCL	7 Fälle/100.000 Einwohner/Jahr	5.821 <sup>b</sup>
ZfKD (42, 44)	2017	NHL	5-Jahres-Prävalenz: 61.748	12.350
Davon Patienten mit DLBCL (ESMO-Leitlinie (6))			30-58% <sup>c</sup>	3.705-7.163
<b>Gesamtspanne</b>				<b>3.168-7.163</b>
<p>a: Berechnung basierend auf den in den Quellen angegebenen Inzidenzen/Prozentzahlen.</p> <p>b: Berechnung basierend auf der in der DGHO-Leitlinie angegebenen Inzidenz von 7 pro 100.000 Einwohnern (4) sowie unter Berücksichtigung der deutschen Gesamtbevölkerung von 83.155.031 (Stand: 31.12.2020) (46).</p> <p>c: Aus der, der ESMO-Leitlinie zugrundeliegenden Quelle geht hervor, dass es sich hier um Patienten mit diffusem B-Zell-Lymphom handelt (6, 45). Daher muss von einer Überschätzung der Patienten mit DLBCL ausgegangen werden.</p> <p>DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ESMO: European Society for Medical Oncology; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten</p>				

Aus den Daten zur Inzidenz ergibt sich insgesamt eine Spanne von 3.168-7.163 neuerkrankten Patienten mit DLBCL pro Jahr (siehe Tabelle 3-5, Schritt 1).

### Erwachsene Patienten mit DLBCL

Basierend auf den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2018 lässt sich berechnen, dass 31.540 von 31.734 Krankenhauspatienten mit einer Diagnose nach ICD-10-Code C83.3 18 Jahre oder älter waren (43). Daraus kann abgeleitet werden, dass 99,4% der Patienten mit DLBCL erwachsen sind. Basierend darauf ergibt sich ein Anteil von jährlich 3.149-7.119 erwachsenen Patienten, die an DLBCL erkranken (siehe Tabelle 3-5, Schritt 2).

Tabelle 3-5: Anzahl der erwachsenen Patienten mit DLBCL

Schritt	Patientenpopulation	%	Untergrenze	%	Obergrenze	Quellen
1	Patienten mit DLBCL	30	3.168	58	7.163	(6, 45)
2	Erwachsene Patienten mit DLBCL	99,4	3.149	99,4	7.119	(43)
DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom						

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu*

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

### Voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz bis zum Jahr 2025

Daten hinsichtlich der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des DLBCL für Deutschland konnten durch Abfrage von Datenbanken nicht identifiziert werden. Tendenzen für Deutschland können daher nur geschätzt werden. Das RKI nennt keine spezifischen Zahlen für das DLBCL (49). Für das NHL werden für das Jahr 2016 gestiegene altersstandardisierte Erkrankungsrate berichtet (50).

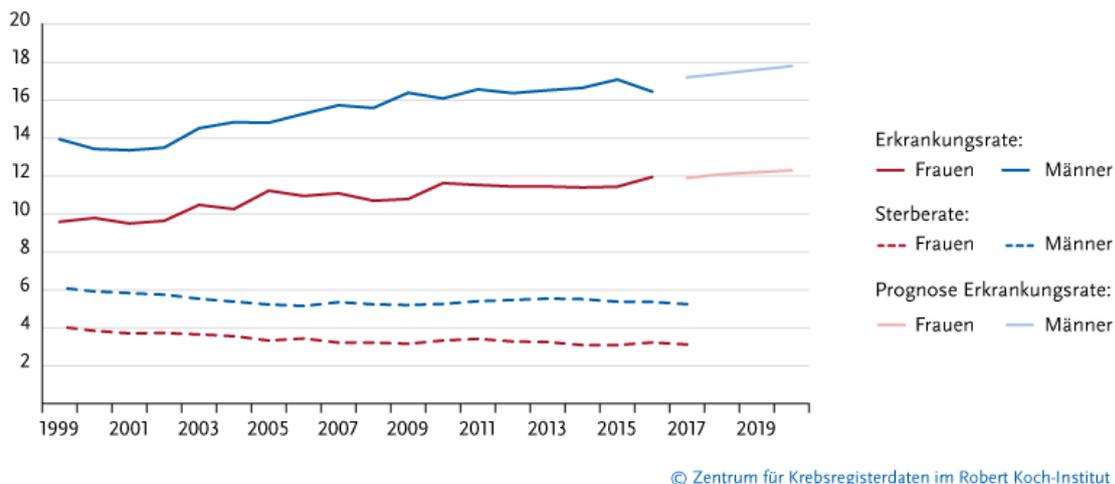


Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10-Codes C82-C88, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100.000 (alter Europastandard)

Quelle: (50)

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Dies ist, laut RKI, allerdings vor dem Hintergrund veränderter Diagnosekriterien zu sehen, da die chronisch lymphatischen Leukämien inzwischen häufig zu den niedrig malignen NHL gezählt werden. Die altersstandardisierten Sterberaten waren sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern in der ersten Dekade nach der Jahrtausendwende rückläufig und sind seither etwa auf konstantem Niveau geblieben. Das RKI prognostiziert für das Jahr 2020 eine leicht ansteigende Zahl von 20.300 neuerkrankten Patienten (9.100 Frauen und 11.200 Männer) mit NHL (50). Im Jahr 2016 hingegen gibt das RKI insgesamt 18.370 neuerkrankte Patienten an (8.540 Frauen und 9.830 Männer) (50). Durch die Ermittlung der Differenz der Neuerkrankungen der Jahre 2020 und 2016 wird folglich innerhalb von vier Jahren von einer Steigerung der Inzidenz um 1.930 NHL-Neuerkrankungen ausgegangen. Bezogen auf die vier dazwischenliegenden Jahre ergibt sich ein jährlicher Anstieg um 483 NHL-Neuerkrankungen (gerundet). Dementsprechend wird von einer leicht ansteigenden Inzidenz des DLBCL ausgegangen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Tafasitamab+Lenalidomid	1.375-3.711	1.212-3.270
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Das rezidierte oder refraktäre DLBCL ist eine aggressive onkologische Erkrankung, mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr (12, 13). Aufgrund der kurzen Überlebenszeit wird für die nachfolgende Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nur die Inzidenz verwendet.

Es wird, basierend auf der unter Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Anzahl von 3.149-7.119 neuerkrankten erwachsenen DLBCL-Patienten (siehe Tabelle 3-7, Schritt 2), im Folgenden in mehreren Schritten (siehe Tabelle 3-7) die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-7: Herleitung der Patientenzahlen (47)

Schritt	Patientenpopulation	%	Untergrenze	%	Obergrenze	Quellen
2	Erwachsene Patienten mit DLBCL	-	3.149	-	7.119	Tabelle 3-5
<b>Erwachsene Patienten mit DLBCL mit Versagen der Erstlinien-Therapie</b>						
3a	Erwachsene Patienten mit DLBCL, die nach der Erstlinien-Therapie geheilt sind	60	1.889	70	4.983	(4, 16, 23)
3b <sup>1</sup>	Erwachsene Patienten mit DLBCL und Versagen der Erstlinien-Therapie	40	1.260	30	2.136	(47)
4a	Erwachsene Patienten mit DLBCL und Versagen der Erstlinien-Therapie, die für eine ASZT ungeeignet sind	50	630	75,9	1.621	(4, 23, 43)
4b	Erwachsene Patienten mit DLBCL und Versagen der Erstlinien-Therapie, die für eine ASZT geeignet sind	24,1	304	50	1.068	
<b>Erwachsene Patienten mit DLBCL mit Versagen der Zweitlinien-Therapie</b>						
5	Patienten von Schritt 4a mit Rezidiv nach Zweitlinien-Therapie	21,2	134	21,2	344	(51)
6	Patienten von Schritt 4a mit nach Zweitlinien-Therapie refraktärer Erkrankung	36,5	230	36,5	592	(22)
7a	Patienten von Schritt 4b, die tatsächlich eine ASZT erhalten	53,5	162	53,5	571	(52)
7b	Patienten von Schritt 7a mit einem Rezidiv bzw. einer Progression	38,4	62	38,4	219	(53)
8a	Patienten von Schritt 4b, die nicht erfolgreich transplantiert werden	46,5	141	46,5	497	(52, 53)
8b	Patienten von Schritt 8a, die unzureichend auf eine Induktionstherapie ansprechen	83,7	118	83,7	416	(52)
<i>Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL nach Erst- bzw. Zweitlinien-Therapie für die eine ASZT nicht erfolgt</i>						
∑ #4a, 5, 6, 8b		-	1.112	-	2.972	-
<b>Erwachsene Patienten mit DLBCL mit Versagen der Drittlinien-Therapie</b>						
<i>Erwachsene Patienten mit DLBCL mit einer Drittlinien-Therapie</i>						
∑ #5, 6, 8b		-	482	-	1.351	-
9	Patienten von Schritt 5, 6, und 8b mit einer refraktären Erkrankung nach Drittlinien-Therapie	54,7	263	54,7	739	(52)
<i>Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL nach Erst-, Zweit- oder Drittlinien-Therapie und für die eine ASZT nicht infrage kommt</i>						
10	∑ #4a, 5, 6, 8b, 9	-	<b>1.375</b>	-	<b>3.711</b>	-

Schritt	Patientenpopulation	%	Untergrenze	%	Obergrenze	Quellen
11	Patienten in der GKV mit R/R DLBCL für die eine ASZT nicht infrage kommt nach Erst-, Zweit- oder Drittlinien-Therapie	88,1	1.212	88,1	3.270	-

1: Der Schritt 3b stellt den Umkehrschluss von Schritt 3a dar, bei dem erwachsene Patienten mit DLBCL dargestellt werden, die nach der Erstlinien-Therapie geheilt werden. Dieser Anteil liegt bei 60-70% der Patienten in Schritt 2. Demnach versagt die Erstlinien-Therapie bei 40-30% der betrachteten Patienten von Schritt 2. Die dargestellte Unter- und Obergrenze in Schritt 3b ist keine Spanne, die den Minimum-Wert bis Maximum-Wert zeigt. Die Unter- und Obergrenze in Schritt 3b meint die Differenz der Spanne 60-70% der Patienten aus Schritt 3a zu 100% der Patienten in Schritt 2.

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R/R: Rezidiert oder refraktär

### Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL und Versagen der Erstlinien-Therapie

Zur Berechnung der erwachsenen Patienten mit einem rezidierten oder refraktären DLBCL nach Erstlinien-Therapie (R-CHOP) wird zunächst die Anzahl der nach der Erstlinien-Therapie geheilten Patienten ermittelt. Laut DGHO-Leitlinie liegt die Heilungsrate von Patienten mit DLBCL bei 60-70% (4). Sowohl Mougiakakos et al. (2019) als auch Gisselbrecht et al. (2018) gehen davon aus, dass ca. 60% der DLBCL-Patienten nach der Standard-Erstlinien-Therapie mit R-CHOP geheilt sind und kein weiterer Therapiebedarf besteht (16, 23).

Daher wird für die weitere Berechnung davon ausgegangen, dass 60-70% der erwachsenen DLBCL-Patienten nach der Erstlinien-Therapie mit R-CHOP von DLBCL geheilt sind. Im Umkehrschluss wird angenommen, dass 30-40% der Patienten nicht auf die Erstlinien-Therapie ansprechen (refraktäre Erkrankung) oder ein Rezidiv erleiden. Der Anteil erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach Erstlinien-Therapie (R-CHOP) beläuft sich somit auf 1.260-2.136 (siehe Tabelle 3-7, Schritt 3b).

### Erwachsene Patienten mit DLBCL und Versagen der Erstlinien-Therapie, die für eine ASZT ungeeignet sind

Laut DGHO-Leitlinie gilt als Standardtherapie für Rezidive bei Patienten unterhalb des 60. bis 70. Lebensjahres sowie für ältere Patienten ohne Therapie-limitierende Komorbidität eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosis-Therapie mit ASZT (4).

Basierend auf den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statischen Bundesamts für das Jahr 2018 kann berechnet werden, dass von insgesamt 31.734 Krankenhauspatienten mit einer Diagnose nach ICD-10-Code C83.3 insgesamt 24.083 60 Jahre oder älter, bzw. 17.327 Krankenhauspatienten 70 Jahre oder älter waren (43). Unter Berücksichtigung der Gesamtanzahl von 31.734 Krankenhauspatienten mit DLBCL kann demnach abgeleitet werden, dass 54,6-75,9% der erwachsenen Patienten ein rezidiertes oder refraktäres DLBCL erleiden und aufgrund ihres fortgeschrittenen Lebensalters nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Daraus ergibt sich – bezogen auf die Patienten aus Schritt 3b – eine Spanne von 688-1.621 Patienten. Zu berücksichtigen ist, dass Patienten die jünger als 60. bzw. 70 Jahre sind sowie ältere Patienten ebenfalls aufgrund von Therapie-limitierenden Komorbiditäten oder basierend auf dem individuellen Wunsch nicht für eine

ASZT infrage kommen können. Daher ist bei dieser Spanne von einer Überschätzung der tatsächlichen Zahlen auszugehen.

Gisselbrecht et al. (2018) nehmen an, dass 50% der Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären DLBCL nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen (23). Das würde in einer Spanne von 630-1.068 Patienten resultieren. Um Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung junger Patienten für eine Stammzelltherapie zu berücksichtigen, wird im Folgenden eine Gesamtspanne von 630-1.621 Patienten herangezogen, die für eine ASZT ungeeignet sind (siehe Tabelle 3-7, Schritt 4a).

### ***Erwachsene Patienten mit DLBCL und Versagen der Erstlinien-Therapie, die für eine ASZT ungeeignet sind und mit Rezidiv nach Zweitlinien-Therapie***

In einer Publikation von Gnaoui et al. (2007) wird die Wirksamkeit von R-GemOx bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom, die für eine Hochdosis-Therapie mit nachfolgender Stammzelltherapie nicht infrage kamen, untersucht (51). In der Population der Patienten mit DLBCL (inklusive Patienten mit mehr als einer Vortherapie) sprachen 81,8% auf die Induktionstherapie mit R-GemOx an (vollständiges und partielles Ansprechen). 25,9% der Patienten mit Ansprechen zeigten nach der Konsolidierungstherapie eine Progression. Folglich erlitten 21,2% der Patienten mit DLBCL ein Rezidiv. Näherungsweise kommt es somit bei 134-344 Patienten mit DLBCL, die für eine ASZT ungeeignet sind, zu einem schnellen Rezidiv nach Zweitlinien-Therapie mit R-GemOx (siehe Tabelle 3-7, Schritt 5).

### ***Erwachsene Patienten mit DLBCL und Versagen der Erstlinien-Therapie, die für eine ASZT ungeeignet sind mit nach Zweitlinien-Therapie refraktärer Erkrankung***

Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären DLBCL, die nicht für eine Stammzelltherapie geeignet sind, werden in der Zweitlinie mit einer Salvage-Chemotherapie behandelt. Der Publikation von Gisselbrecht et al. (2010) zur CORAL-Studie kann entnommen werden, dass von den Patienten, die für eine Stammzelltherapie infrage kommen, 63,5% auf die Induktionstherapie R-ICE oder R-DHAP ansprachen (22). Folglich kam es bei 36,5% der Patienten zu keiner vollständigen Remission. Es wird angenommen, dass diese Rate auch auf Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, übertragen werden kann. Es wird demnach angenommen, dass 230-592 Patienten refraktär nach Zweitlinien-Therapie sind (siehe Tabelle 3-7, Schritt 6).

### ***Erwachsene Patienten mit DLBCL und Versagen der Erstlinien-Therapie, die für eine ASZT geeignet sind***

Aufgrund der Tatsache, dass nach Gisselbrecht et al. (2018) 50% der erwachsenen Patienten mit DLBCL nach Versagen der Erstlinien-Therapie nicht für eine ASZT geeignet sind, kann angenommen werden, dass entsprechend 50% geeignet sind (s. Abschnitt Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL und Versagen der Erstlinien-Therapie) (22). Hierunter fallen, gemäß DGHO-Leitlinie, unter anderem die DLBCL-Patienten, die jünger als 60 Jahre sind. Demnach stellt der Anteil der für eine ASZT geeigneten Patienten eine Spanne von 24,1% (100%-75,9%)-50% dar. Bezogen auf die Patientenpopulation ergibt sich somit eine Spanne von 304-1.068 Patienten, die für eine ASZT infrage kommen (siehe Tabelle 3-7, Schritt 4b).

***Erwachsene Patienten mit DLBCL mit Rezidiv bzw. Progression nach erhaltener ASZT***

Bei der CORAL-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte Phase III-Studie, in der die Wirksamkeit der Induktionstherapie mit R-ICE oder R-DHAP, jeweils gefolgt von einer ASZT mit oder ohne Rituximab-Erhaltungstherapie, bei Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit zuvor behandelter DLBCL verglichen wird (52).

Letztlich erhielten von den eingeschlossenen Patienten mit begonnener Induktionstherapie über beide Arme nur 53,5% eine ASZT. Dabei waren Versagen auf die Induktionstherapie (83,7%) sowie eine behandlungsassoziierte Toxizität (9,4%) die Hauptursachen, warum die Patienten keine ASZT erhielten (52). Bei einem Anteil von 53,5% der 304-1.068 Patienten, die für eine ASZT infrage kommen, ergibt sich eine Spanne von 162-571 Patienten die tatsächlich eine ASZT nach Induktionstherapie erhielten (siehe Tabelle 3-7, Schritt 7a).

In der CORAL-Studie bekamen Patienten nach ASZT entweder eine aktive Erhaltungstherapie mit Rituximab oder wurden ohne Intervention nachbeobachtet mit dem Ergebnis, dass kein Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden konnte (53). Bei 38,4% der Patienten, die eine ASZT erhielten, wurde ein Rezidiv bzw. eine Progression der Erkrankung festgestellt. Somit ergibt sich eine Spanne von 62-219 Patienten (siehe Tabelle 3-7, Schritt 7b).

**Erwachsene Patienten mit DLBCL, die für eine ASZT geeignet sind, aber unzureichend auf eine Induktionstherapie ansprechen**

Wie bereits beschrieben erhielten lediglich 53,5% der Patienten in der CORAL-Studie eine ASZT. Entsprechend wurden 46,5% der Patienten, die ursprünglich für eine ASZT infrage kamen, nicht erfolgreich transplantiert (52) (53). Bei Übertragung dieses Anteils auf die 304-1.068 Patienten (siehe Tabelle 3-7, Schritt 4b), die für eine ASZT geeignet sind, erhält man eine Spanne von 141-497 Patienten (siehe Tabelle 3-7, Schritt 8a). Davon konnten 83,7% der Patienten aufgrund des Versagens auf die Induktionstherapie nicht transplantiert werden (52). Wird dieser Anteil auf die 141-497 Patienten angewendet, erhält man eine Spanne von 118-416 Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, aber unzureichend auf eine Induktionstherapie ansprechen (siehe Tabelle 3-7, Schritt 8b). Es wird angenommen, dass diese Patienten refraktär auf ihre Zweitlinien-Therapie sind.

**Erwachsene Patienten mit DLBCL, die nicht für eine ASZT geeignet sind mit Refraktarität auf die Drittlinien-Therapie**

Grundsätzlich sind Drittlinien-Therapien für die Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten DLBCL nicht gut in der Behandlungspraxis etabliert. Der CORAL-Studie und der Veröffentlichung von Van Den Neste et al. (2016) kann entnommen werden, dass 54,7% der DLBCL-Patienten (Patienten mit partiellem Ansprechen, stabiler Erkrankung und Progression der Erkrankung), die in der zweiten Therapielinie nach Induktionstherapie für eine ASZT nicht transplantiert wurden, eine refraktäre Erkrankung nach der Drittlinie aufweisen. Zur Anwendung kamen unter anderem die ICE-, DHAP-, CHOP-artige bzw. Gemcitabin-haltige Protokolle (52). Wird der Anteil von 54,7% auf die 482-1.351 Patienten (Addition der Patientenzahlen der Schritte 5, 6 und 8b) angewendet, erhält man eine Spanne von

263-739 Patienten, die nicht für eine ASZT geeignet sind und mit Refraktarität nach der Drittlinien-Therapie (siehe Tabelle 3-7, Schritt 9).

Unter Berücksichtigung des hier vorliegenden Anwendungsgebiets der erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die für eine ASZT ungeeignet sind, wird basierend auf der dargelegten Herleitung insgesamt eine Zielpopulation von 1.375-3.711 Patienten ermittelt (=Summe der Schritte 4a, 5, 6, 8b und 9; siehe Tabelle 3-7, Schritt 10).

### **Anteil der GKV-Versicherten in der Zielpopulation**

Für die Ermittlung der GKV-Patienten, die für die Behandlung mit Tafasitamab+Lenalidomid infrage kommen, wurde die Anzahl der gesetzlich Versicherten (73.274.000 Versicherte, Stand März 2021) (54) durch die Zahl aus der Gesamtbevölkerung in Deutschland (83.155.031 Personen, Stand 31.12.2020 (46)) dividiert.

Das Ergebnis der Berechnung stellt einen GKV-Anteil von 88,1% dar. Es wird angenommen, dass dieser Wert für die nächsten fünf Jahre konstant bleibt. Zur Ermittlung der in der GKV befindlichen Zielpopulation wurde der GKV-Anteil in Höhe von 88,1% mit der gesamten deutschen Zielpopulation multipliziert. Demnach kommen 1.212-3.270 Patienten in der GKV für die Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid infrage.

### **G-BA Beschlüsse**

Zu berücksichtigen ist zudem, dass bereits diverse Herleitungen von Patientenzahlen für die Indikation DLBCL aus Beschlüssen des G-BA vorliegen. Diese basieren in der Regel auf epidemiologischen Modellen der pharmazeutischen Unternehmer, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf Plausibilität kontrolliert, ggf. korrigiert und vom G-BA mit leicht gerundeten Werten in die Beschlüsse übernommen wurden. Die folgenden Patientenzahlen für die Behandlung des DLBCL werden innerhalb der GKV-Bevölkerung genannt (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Übersicht zum Anteil an Patienten mit DLBCL in der GKV-Bevölkerung basierend auf den bisherigen Beschlüssen des G-BA

Datum der Beschlussfassung	Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Zielpopulation	Quelle
7. März 2019	Tisagenlecleucel	R/R DLBCL	ca. 440-700	(55)
2. Mai 2019	Axicabtagen-Ciloleucel	R/R DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	DLBCL: ca. 440-700 <sup>a</sup>	(56)
17. September 2020	Tisagenlecleucel	R/R DLBCL	ca. 450-720	(57)
20. August 2020	Polatuzumab Vedotin	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine ASZT infrage kommen	ca. 730-1.560	(58)

a: Da der G-BA die Patientenzahlen als weitgehend methodisch und rechnerisch nicht nachvollziehbar ansah, wurden stattdessen die Patientenzahlen des Beschlusses zur Erstbewertung von Tisagenlecleucel vom 07.03.2019 zum gleichen Anwendungsgebiet, dem rezidierten oder refraktären DLBCL nach mehr als zwei systemischen Vortherapien, herangezogen (59).  
ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; R/R: Rezidiert oder refraktär

***Axicabtagen-Ciloleucel (2019)***

Das IQWiG bewertet die Herleitung der Patientenzahlen im Dossier zu Axicabtagen-Ciloleucel kritisch. Unsicherheiten bestehen hinsichtlich der angegebenen Spanne aufgrund der unklaren Datenlage und möglicherweise gegenläufiger Effekte. Zudem werden Patienten mit Rezidiv oder Refraktarität nach Dritt- oder späterer Therapielinie nicht berücksichtigt (60). Auch der G-BA bewertet die Berechnung der im vorliegenden Verfahren dargelegten Patientenzahlen als weitgehend methodisch und rechnerisch nicht nachvollziehbar. Daher werden vom G-BA stattdessen die Patientenzahlen aus dem Beschluss der Erstbewertung von Tisagenlecleucel vom 07.03.2019 zum gleichen Anwendungsgebiet, dem rezidierten oder refraktären DLBCL nach mehr als zwei systemischen Vortherapien, herangezogen (59).

***Tisagenlecleucel (2019, 2020)***

Der pharmazeutische Unternehmer verwendet, sowohl bei der Ersteinreichung sowie bei der Wiedereinreichung des Tisagenlecleucel-Dossiers, weitgehend dasselbe Vorgehen zur Herleitung der Patientenzahlen. Das IQWiG sieht für beide Verfahren (61) das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers rechnerisch als weitgehend nachvollziehbar an, allerdings sieht es methodische Mängel, aus denen sich Unsicherheiten in einzelnen Zwischenschritten bezüglich der Schätzung ergeben, die tendenziell zu einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation führen (61, 62). Laut G-BA liegen in beiden Verfahren allen Berechnungsschritten relevante Unsicherheiten zugrunde, die aufgrund der getroffenen Annahmen und verwendeten Quellen existieren. Insgesamt ist von einer Unterschätzung auszugehen, welche insbesondere daraus resultiert, dass ausschließlich Patienten berücksichtigt werden, welche im Anschluss an die Zweitlinien-Therapie eine Refraktarität bzw. ein Rezidiv zeigen. Trotz der Unsicherheiten legt der G-BA den beiden Beschlüssen jeweils die gerundeten

Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde (63). Folglich kann davon ausgegangen werden, dass der G-BA trotz bestehender Unsicherheiten die Angaben und getroffenen Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers in der Größenordnung als plausibel ansieht.

### ***Polatuzumab Vedotin***

Bei der Herleitung der Patientenzahlen im Polatuzumab Vedotin-Dossier beurteilt das IQWiG nahezu alle ermittelten Anteilswerte, welche für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation maßgeblich sind, als entweder aufgrund ihrer Herleitung mit Unsicherheit behaftet oder ihre Herleitung konnte nicht nachvollzogen werden (64). Der G-BA führt in seinen Tragenden Gründen aus, dass es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine heterogene Patientenpopulation handelt, die sich aus Patienten mit unterschiedlichen Anzahlen von Vortherapien und unterschiedlichen Formen des DLBCL zusammensetzt. Diesbezüglich stehen zugängliche epidemiologische Daten nur limitiert zur Verfügung, sodass die Eignung einiger verwendeter Quellen mit Unsicherheiten verbunden ist bzw. einige der vom pharmazeutischen Unternehmer getroffenen Annahmen nicht nachvollziehbar sind. Insgesamt ist die so ermittelte Anzahl der Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, was durch die Angabe einer entsprechend großen Spannweite zum Ausdruck kommt. Der G-BA legt trotz der Unsicherheiten die Angaben aus dem Dossier und der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers in seinem Beschluss zugrunde (65).

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, zugelassen und entspricht somit exakt der hier für Tafasitamab betrachteten und bewertungsrelevanten Patientenpopulation. Im Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – vom 20.08.2020 – gibt der G-BA, basierend auf den im Dossier aufgeführten Angaben des Herstellers, eine Spanne von ca. 730 bis 1.560 GKV-Patienten in der Zielpopulation an (58). Allerdings sehen IQWiG und G-BA die Herleitung der Patientenzahlen als nicht nachvollziehbar an.

Die beiden CAR-T-Zell-Therapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel sind zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL erst nach zwei oder mehr systemischen Therapien zugelassen (55, 56). Dies entspricht zum Teil der hier bewertungsrelevanten Patientenpopulation. Das Anwendungsgebiet von Tafasitamab umfasst ebenfalls Patienten mit DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Allerdings werden für die bewertungsrelevante Zielpopulation von Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel sowohl Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, als auch Patienten, die für eine ASZT nicht infrage kommen, eingeschlossen. Überträgt man die vom G-BA im Tisagenlecleucel-Dossier herangezogene Spanne von ca. 450-720 Patienten auf das hier zu bewertende Anwendungsgebiet, könnte es folglich zu einer leichten Überschätzung der tatsächlich infrage kommenden DLBCL-Patienten nach zwei oder mehr systemischen Therapien führen. Zudem sind ebenfalls Patienten mit einer rezidivierten oder refraktären Erkrankung nach Erstlinien-Therapie Teil des hier zu bewertenden Anwendungsgebiets und müssen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL und Versagen der Erstlinien-Therapie). Es wird davon ausgegangen, dass die Erstlinien-Therapie

bei rund 1.259-2.219 Patienten mit DLBCL versagt. Daraus würde sich annäherungsweise eine Gesamtspanne der Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL von ca. 1.709 (450+1.259)-2.939 (720+2.219) Patienten ergeben.

Unter Berücksichtigung, dass sowohl G-BA als auch IQWiG davon ausgehen, dass die im Tisagenlecleucel-Dossier angegebene Höhe der Zielpopulation eine Unterschätzung darstellt, bildet die vorliegende Zielpopulation in der GKV (1.212-3.270 Patienten) mit einer etwas höheren Maximalspanne eine plausible Annäherung.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tafasitamab+Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, für die eine ASZT nicht infrage kommt	erheblich	1.212-3.270
ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R/R: Rezidiviert oder refraktär			

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

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung ist in Abschnitt 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 bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der

*Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgten basierend auf nationalen und internationalen Leitlinien sowie mittels Handsuche identifizierter Primär- und Sekundärliteratur. Die Recherche und Auswahl relevanter Publikationen erfolgte strukturiert und stets im Hinblick auf das Anwendungsgebiet von Tafasitamab sowie den deutschen Versorgungskontext. Zur Ermittlung der epidemiologischen Daten für das Anwendungsgebiet von Tafasitamab (in Kombination mit Lenalidomid) in der Indikation DLBCL dienten Veröffentlichungen des RKI und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) sowie Datenbankabfragen des ZfKD. Ergänzend wurden G-BA Beschlüsse berücksichtigt. Als zusätzliche Quellen dienten Statistiken der Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.

2. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87.
3. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;87(2):146-71.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 12.07.2021]
5. Friedberg JW, Fisher RI. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2008;22(5):941-52.
6. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
7. Lai M, Zhang X, Li Q, Guo C, Zhang Y. Fast-Growing Subcutaneous Tumors with Lower-Extremity Edema and Rib Lesions: A Case of Non-Hodgkin's Lymphoma in an HIV-1-Infected Patient. *Am J Case Rep*. 2017;18:1135-9.
8. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
9. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(4):235-42.
10. Rovira J, Valera A, Colomo L, Setoain X, Rodriguez S, Martinez-Trillos A, et al. Prognosis of patients with diffuse large B cell lymphoma not reaching complete response or relapsing after frontline chemotherapy or immunochemotherapy. *Annals of hematology*. 2015;94(5):803-12.
11. Lekakis LJ, Moskowitz CH. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T Cell Therapy. *Hemasphere*. 2019;3(6):e295.
12. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):216-21.
13. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
14. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation. MINJUVI® (Tafasitamab). Stand: 2021.
15. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, de Vos S, et al. Subgroup Analyses from L-Mind, a Phase II Study of Tafasitamab (MOR208) Combined with Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 2019.
16. Mougiakakos D, Voelkl S, Bach C, Stoll A, Bitterer K, Beier F, et al. Mechanistic Characterization of Tafasitamab-Mediated Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis Alone or in Combination with Lenalidomide. 2019.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas, Version 4.2020. 2020.

18. Roche Registration GmbH. Fachinformation Polatuzumab Vedotin (Polivy®) 30 mg/140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Stand: Dezember. 2020.
19. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Polatuzumab (Pixuvri®) 29 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember. 2019.
20. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) 0,4 – 2 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion. Stand: April 2021.
21. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tisagenlecleucel (Kymriah®) 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion. Stand: Juni 2021.
22. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4184-90.
23. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182(5):633-43.
24. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:498-505.
25. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, Stauder R, Wadhwa P, Aapro M, et al. Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1058-68.
26. Hamadani M, Craig M, Awan FT, Devine SM. How we approach patient evaluation for hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(8):1259-68.
27. Horton HM, Bernett MJ, Pong E, Peipp M, Karki S, Chu SY, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. *Cancer Res*. 2008;68(19):8049-57.
28. Novartis Europharm Limited. Fachinformation. Kymriah®. Stand: März 2020.
29. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation. YESCARTA®. Stand: Januar 2020.
30. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2016;3:16011.
31. Skorka K, Ostapinska K, Malesa A, Giannopoulos K. The Application of CAR-T Cells in Haematological Malignancies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2020;68(6):34.
32. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(7):978-88.
33. Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft (DKFZ) Krebsinformationsdienst. Update CAR-T-Zell-Therapie. Gentherapie gegen Krebs seit einem Jahr in Deutschland zugelassen. Stand: 3. September 2019 [27.07.2021]; Verfügbar unter:  
<https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2019/fk19-car-t-zell-therapie-jahres-update2019.php>.
34. Bethge WA, Holtick U, Wagner-Drouet EM, Wulf G, Penack O, Bonin M, et al. AA2-2: Standard-of-Care CAR-T Cell Therapy For Large B-Cell Lymphomas: Real World Data Germany. 2021.
35. Gajra A, Jeune-Smith Y, Kish J, Yeh TC, Hime S, Feinberg B. Perceptions of community hematologists/oncologists on barriers to chimeric antigen receptor T-

- cell therapy for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Immunotherapy*. 2020;12(10):725-32.
36. Le Gouill S, bachy E, Di Blasi R, cartron G, Beauvais D, le bras F, et al. S216: First Results Of DLBCL Patients Treated With CAR-T Cells And Enrolled In DESCAR-T Registry, A French Real-Life Database For CAR-T Cells In Hematologic Malignancies. 2021.
  37. Lukenbill J, Hill B. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: review of the management of transplant-eligible patients. *Leukemia & lymphoma*. 2015;56(2):293-300.
  38. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(7):696-706.
  39. Colosia A, Njue A, Trask PC, Olivares R, Khan S, Abbe A, et al. Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic literature review. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2014;14(5):343-55 e6.
  40. Chaganti S, Illidge T, Barrington S, McKay P, Linton K, Cwynarski K, et al. BCSH - Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2016; 174:43-56.
  41. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product (EMA/OD/0000047254) - Humanised Fc engineered monoclonal antibody against CD 19 (Minjuvi). 2021.
  42. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage 5-Jahres-Prävalenz der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) 2015-2017. 2021. [Zugriff am: 05.07.2021]
  43. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2017. 2018. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.xlsx?\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.xlsx?_blob=publicationFile). [Zugriff am: 20.07.2021]
  44. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Inzidenz Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) ICD-10 C82-C88, Fallzahlen in Deutschland, 2013-2017. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 05.07.2021]
  45. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.
  46. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stand 31. März 2021. (27.07.2021) Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 27.07.2021]
  47. Incyte Biosciences Germany GmbH. Herleitung der Patientenzahlen zur Berechnung der Zielpopulation. 2021.
  48. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.

49. Niquita S, Zhang N. Non-Hodgkin's Lymphoma And Chronic Lymphocytic Leukemia - Epidemiology - Mature Markets. 2019.
50. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019;12. Ausgabe.
51. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol.* 2007;18(8):1363-8.
52. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):51-7.
53. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012;30(36):4462-9.
54. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2008 bis 2021. Stand: 31. März 2021. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf). [Zugriff am: 09.07.2021]
55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3700/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel-DLBCL\\_D-375\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3700/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_BAnz.pdf). [Zugriff am: 27.07.2021]
56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3771/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3771/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf). [Zugriff am: 27.07.2021]
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_DLBCL\\_D-530\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_BAnz.pdf). [Zugriff am: 27.07.2021]
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4429/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Polatuzumab-Vedotin\\_D-507.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4429/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507.pdf). [Zugriff am: 27.07.2021]
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- nach § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.07.2021]
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 29.01.2019. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2742/2018-11-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Axicabtagen-Ciloleucel-D-406.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2742/2018-11-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel-D-406.pdf). [Zugriff am: 27.07.2021]
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 13.12. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2575/2018-09-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2575/2018-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf). [Zugriff am: 27.07.2021]
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung). Stand; 09.06. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3674/2020-03-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Tisagenlecleucel\\_D-530.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3674/2020-03-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tisagenlecleucel_D-530.pdf). [Zugriff am: 27.07.2021]
63. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_DLBCL\\_D-530\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.07.2021]
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 11.05. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3541/2020-05-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Polatuzumab-Vedotin\\_D-507.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3541/2020-05-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Polatuzumab-Vedotin_D-507.pdf). [Zugriff am: 27.07.2021]
65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6796/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Polatuzumab-Vedotin\\_D-507\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6796/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_TrG.pdf). [Zugriff am: 27.07.2021]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tafasitamab	Erwachsene mit R/R DLBCL, für die eine ASZT nicht infrage kommt	<u>1. Jahr</u> 28-tägiger-Zyklus: Zyklus 1: i.v. Infusion an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 Zyklen 2+3: i.v. Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 Folgende Zyklen: i.v. Infusion an Tag 1 und 15	<u>1. Jahr</u> 13,04 <sup>b</sup> Zyklen	<u>1. Jahr</u> Zyklus 1: 5 Zyklen 2+3: 4 Folgende Zyklen: 2
		<u>Folgejahr(e):</u> 28-tägiger-Zyklus: i.v. Infusion an Tag 1 und 15	<u>Folgejahre:</u> 13,04 <sup>b</sup> Zyklen	<u>Folgejahre:</u> 2
Lenalidomid		<u>1. Jahr:</u> 28-tägiger-Zyklus: Orale Gabe an den Tagen 1-21	<u>1. Jahr:</u> 12 Zyklen	<u>1. Jahr:</u> 21
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Quellen:(1, 2)</p> <p>a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (3).</p> <p>b: Berechnung basierend auf einem Jahr (365 Tage), gerundet auf zwei Dezimalstellen</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; i.v.: Intravenös; R/R: Rezidiert oder refraktär; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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

### Zu bewertendes Arzneimittel

Tafasitamab wird in einem Zyklus von 28 Tagen verabreicht. Die Gabe erfolgt als intravenöse Infusion in den Zyklen 1 bis 3 einmal wöchentlich an Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Tag 22 mit zusätzlicher Loading-Dose an Tag 4 in Zyklus 1, in den folgenden Zyklen alle zwei Wochen an Tag 1 und Tag 15. Die Dosierung beträgt 12 mg/kg. Die Anwendung von Tafasitamab erfolgt in dem hier relevanten Anwendungsgebiet in Kombination mit Lenalidomid. Die

Verabreichung von 25 mg Lenalidomid erfolgt als orale Gabe an den Tagen 1 bis 21 der 28-Tage-Zyklen. Lenalidomid wird für bis zu 12 Zyklen parallel gegeben. Im Anschluss daran wird die Tafasitamab-Behandlung als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität fortgeführt (1). Bei der Behandlung mit Tafasitamab handelt es sich folglich um eine Dauerbehandlung über ein Jahr hinaus. Während eines Jahres ist von 13,04 Zyklen (365/28; gerundet auf zwei Dezimalstellen) auszugehen.

Für Tafasitamab wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt, da es sich bei Tafasitamab um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung handelt (Anerkennung des Orphan Drug Status in der EU am 15.01.2015, nach der Verordnung [EG]Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden) (4). Vor dem Hintergrund der geplanten Markteinführung von Tafasitamab wurde der Orphan Drug Status von Tafasitamab erneut geprüft. Am 15.07.2021 bestätigte die EMA, dass Tafasitamab die Kriterien für den Orphan Drug Status nach wie vor erfüllt (5). Aufgrund dessen sind gemäß Anlage II.1, Abschnitt 1.3 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA, auch keine Kosten zur zVT anzugeben. (6).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Tafasitamab	Erwachsene mit R/R DLBCL, für die eine ASZT nicht infrage kommt	<u>1. Jahr:</u> 28-tägiger-Zyklus: Zyklus 1: i.v. Infusion an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 Zyklen 2+3: i.v. Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 Folgende Zyklen: i.v. Infusion an Tag 1 und 15	33,08 <sup>b</sup>
		<u>Folgejahr(e):</u> 28-tägiger-Zyklus:	26,08 <sup>b</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		i.v. Infusion an Tag 1 und 15	
Lenalidomid		<u>1. Jahr:</u> 28-tägiger-Zyklus: Orale Gabe an den Tagen 1-21 (max. 12 Zyklen)	252
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quellen: (1, 2)</p> <p>a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (3).</p> <p>b: Berechnung basierend auf einem Jahr (365 Tage), gerundet auf zwei Dezimalstellen</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; i.v.: Intravenös; R/R: Rezidiert oder refraktär; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes <sup>b</sup> )
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tafasitamab	Erwachsene mit R/R DLBCL, für die eine ASZT nicht infrage kommt	<u>1. Jahr:</u> 33,08 <sup>c</sup>	12 mg/kg KG (924 mg)	5 Flaschen à 200 mg pro Gabe =33.080 mg (5*200 mg*33,08 <sup>c</sup> ) pro Jahr
		<u>Folgejahr(e):</u> 26,08 <sup>c</sup>		5 Flaschen à 200 mg pro Gabe =26.080 mg (5*200 mg*26,08 <sup>c</sup> ) pro Jahr
Lenalidomid		<u>1. Jahr:</u> 252	25 mg	6.300 mg 252 Tabletten à 25 mg
Quellen: (1, 2) a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (3). b: Berechnung unter Berücksichtigung des Verwurfs pro Gabe c: Berechnung basierend auf einem Jahr (365 Tage), gerundet auf zwei Dezimalstellen ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; R/R: Rezidiert oder refraktär; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg) (7).

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Der Verbrauch von Tafasitamab richtet sich nach dem Körpergewicht der Patienten. Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von 77 kg wurde die durchschnittliche Dosis von Tafasitamab ermittelt. Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wurden Packungsgrößen gewählt, die den geringsten Verwurf ermöglichen. Der Verbrauch von dem oral verabreichten Arzneimittel Lenalidomid wurde tablettengenau angegeben.

Für Tafasitamab wurde die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 12 mg/kg i.v. herangezogen (1). Dementsprechend ergibt sich, abhängig von der Anzahl der Zyklen, pro Patient ein Jahresverbrauch in Höhe von 33.080 mg im 1. Jahr und 26.080 mg in den Folgejahren.

Für Lenalidomid wurde die in der Fachinformation angegebene initiale Dosierung von 25 mg herangezogen (8). Da die Kombinationstherapie mit Lenalidomid laut Fachinformation ausschließlich im 1. Jahr erfolgt, ergibt sich im 1. Jahr ein Jahresverbrauch in Höhe von 6.300 mg pro Patient.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a)</sup>	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Tafasitamab	999,73 €	943,22 € 54,74 €; 1,77 €
Lenalidomid (REVLIMID 25 mg, 21 Hartkapseln)	8.330,89 €	7.853,92 € 475,20 €; 1,77 €
Quellen: (1, 2) Stand der Lauer-Taxe: 15.07.2021 Tafasitamab wird voraussichtlich am 15.09.2021 in der Lauer-Taxe gelistet. Die Angaben zum Preis von Tafasitamab stammen aus unternehmensinternen Quellen. a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (3). b: Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a SGB V (zusammengesetzt aus dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V, dem Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V und dem Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V) c: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

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

Die Angaben in Tabelle 3-13 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt (2).

Zur Ermittlung der Kosten werden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V
- Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a SGB V (zusammengesetzt aus dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V, dem Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V und dem Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V)

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a)</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tafasitamab	Erwachsene mit R/R DLBCL, für die eine ASZT nicht infrage kommt	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x pro Behandlung	26,08-33,08
		<u>Prämedikation</u> Paracetamol	1-2 Tabletten á 500 mg vor den ersten drei i.v.-Gaben	3-6
		Diphenhydramin	1x 50 mg vor den ersten drei i.v.-Gaben	3
		Cimetidin	1-2 Ampullen (200mg/2ml Injektionslösung) 5mg/kg KG vor den ersten drei i.v.-Gaben	3-6
		Methylprednisolon	1x (100 mg i.v.) vor den ersten drei i.v.-Gaben	3
Lenalidomid		keine	k. A.	k. A.
<p>Quellen: (1, 2)</p> <p>a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (3).</p> <p>b: Eine Prämedikation zur Verringerung des Risikos von infusionsbedingten Reaktionen sollte 30 Minuten bis zwei Stunden vor der Tafasitamab-Infusion verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen während der ersten drei Infusionen keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten, ist die Prämedikation bei nachfolgenden Infusionen optional (9).</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; k. A.: Keine Angabe; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; R/R: Rezidiert oder refraktär; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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

Analog zum Vorgehen des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, werden die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgeführt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

### Zu bewertendes Arzneimittel

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von Tafasitamab (1). Entsprechend der Fachinformation muss für jede Behandlung eine Infusionslösung mit Tafasitamab hergestellt werden. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig (10).

Als Prämedikationen können laut Tafasitamab-Fachinformation Antipyretika (z. B. Paracetamol), Histamin-H1-Rezeptorenblocker (z. B. Diphenhydramin), Histamin-H2-Rezeptorenblocker (z. B. Cimetidin) oder Glukokortikosteroide (z. B. Methylprednisolon) gegeben werden. (1). Die Prämedikationen sollen das Risiko einer infusionsbedingten Reaktion verringern und sollte dem Patienten laut Tafasitamab-Fachinformation für die ersten drei Infusionen verabreicht werden. Für die folgenden Infusionen ist die Gabe einer Prämedikation optional, sofern der Patient keine infusionsbedingten Reaktionen gezeigt hat (1). Um die Kosten der Prämedikation zu berechnen, wurden die Angaben in den entsprechenden Fachinformationen herangezogen (11-14).

Weitere zusätzliche GKV-Leistungen fallen nicht an, da gemäß dem G-BA nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen sind.

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

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

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Paracetamol	0,07 €
Diphenhydramin	0,17 €
Cimetidin	1,90 €
Methylprednisolon	11,18 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Die in Tabelle 3-15 gelisteten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog (Stand: 3. Quartal 2021) (15) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 01.03.2020) (10) sowie der Lauer-Taxe (Stand: 15.07.2021) entnommen (2).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a)</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Tafasitamab	Erwachsene mit R/R DLBCL, für die eine ASZT nicht infrage kommt	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr</u> 33,08*71,00 € = 2.348,68 € <u>Folgejahr(e):</u> 26,08*71,00 € = 1.851,68 €
		Prämedikationen für die ersten drei i.v.-Gaben	<u>1. Jahr</u> 39,95 € = 45,83 € <u>Folgejahr(e):</u> Keine
Lenalidomid		Keine	k. A.
Quellen: (1, 2) a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (3). ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; k. A.: Keine Angabe; R/R: Rezidiert oder refraktär; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a)</sup> )	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Tafasitamab	Erwachsene mit R/R DLBCL, für die eine ASZT nicht infrage kommt	<u>1. Jahr:</u> 156.008,59 €	39,95 € 45,83 €	2.348,68 €	<u>1. Jahr:</u> 158.397,22 € 158.403,10 €
		<u>Folgejahr(e):</u> 122.995,89 €	0,00 €	1.851,68 €	124.847,57 €
Lenalidomid		<u>1. Jahr:</u> 94.247,04 €	0,00 €	0,00 €	<u>1. Jahr:</u> 94.247,04 €
Quellen: (1, 2) a: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (3). ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R/R: Rezidiert oder refraktär; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Behandlung mit Tafasitamab+Lenalidomid liegen im 1. Jahr bei 252.644,26 €-252.650,14 €. Für die Folgejahre werden die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Monotherapie mit Tafasitamab mit 124.847,57 € beziffert.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

#### **Kontraindikationen**

Gemäß der Fachinformation gibt es keine Kontraindikationen, die mit der Behandlung von Tafasitamab einhergehen. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Die Fachinformation von Lenalidomid weist darauf hin, dass Lenalidomid bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie während der Schwangerschaft kontraindiziert ist, da embryofetale Schädigungen verursacht werden können. Sofern alle Bedingungen eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind, besteht die Gefahr einer Kontraindikation nicht mehr.

#### **Therapieabbrüche**

Von den im Dossier dargestellten Therapieabbrüchen in den Studien L-MIND und RE-MIND2 sind die Abbruchraten primär auf unerwünschte Ereignisse (UE) zurück zu führen: L-MIND 14,8% (12 von 81 Patienten); RE-MIND2: 10,5% (8 von 76 Patienten). Aus den relativ geringen Zahlen kann schlussgefolgert werden, dass die Therapie sowohl sehr gut verträglich ist als auch geringe Abbruchzahlen aufgrund eines Progresses aufzeigt.

#### **Aufteilung ambulant/stationär**

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Tafasitamab (in Kombination mit Lenalidomid) überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.4 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Mit Tafasitamab steht eine innovative Therapie für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, zur Verfügung. Basierend auf dem Forecast-Flow-Modell einer epidemiologischen Marktforschungsanalyse auf Basis von Inzidenz und Prävalenz des DLBCL beträgt der erwartete maximale Versorgungsanteil von Tafasitamab über alle Therapielinien hinweg

voraussichtlich 25-26%. Das Modell geht von einem erwarteten Erreichen dieses maximalen Versorgungsanteil nach etwa 4 Jahren und 3 Monaten nach Markteinführung von Tafasitamab für die entsprechende Patientenpopulation aus (16).

Da die Jahrestherapiekosten auf den Angaben der Fachinformation pro Patient beruhen, wird auf Basis der Versorgungssituation von keiner Veränderung dieser Kosten ausgegangen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Als Quellen für die Informationen im Abschnitt 3.3 dienten die entsprechenden Fachinformationen. Die Kosten der dargestellten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de)) entnommen. Zusätzliche GKV-Leistungen wurden entsprechend den Angaben in den Fachinformationen aufgenommen und über den EBM des Spitzenverbandes der GKV (Stand: 3. Quartal 2021) und den zugeordneten EBM-Kodierungen bepreist sowie der Hilfstaxe entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation. MINJUVI® (Tafasitamab). Stand: 2021.
2. Incyte Biosciences Germany GmbH. Herleitung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. November 2017). In Kraft getreten am 3. Juni 2021. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO\\_2017-11-17\\_iK-2021-06-03.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf). [Zugriff am: 02.07.2021]
4. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation - Humanised Fc engineered monoclonal antibody against CD19 for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. EMA/COMP/793170/2014. 2015. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1424-public-summary-opinion-orphan-designation-humanised-fc-engineered-monoclonal-antibody-against\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1424-public-summary-opinion-orphan-designation-humanised-fc-engineered-monoclonal-antibody-against_en.pdf). [Zugriff am: 28.07.2021]
5. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product (EMA/OD/0000047254) - Humanised Fc engineered monoclonal antibody against CD 19 (Minjuvi). 2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2020-02-20\\_AnI2\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2020-02-20_AnI2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf). [Zugriff am: 16.07.2021]
7. Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2017. Stand: 28. Mai 2019 [27.07.2021]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
8. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. REVLIMID® Hartkapseln. Stand: November 2020.
9. Incyte Biosciences Distribution B.V. Produktinformation zu MINJUVI® (Tafasitamab) inkl. Anhänge I, II, III und IV zum European Public Assessment Report (EPAR) zu MINJUVI®. Stand Juli 2021.
10. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. März 2020.
11. AbZ Pharma. Fachinformation Paracetamol AbZ 500 mg Tabletten. Stand: November 2020.
12. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung Wirkstoff: Cimetidin. Stand: Dezember 2013.

13. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Methylprednisolon acis<sup>®</sup> Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand der Information: Februar 2020.
14. Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Emesan<sup>®</sup> Tabletten. Stand der Information: Mai 2017.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2021. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2021.pdf). [Zugriff am: 26.07.2021]
16. Cassidy S, Schafer J, Niquita S. Non-Hodgkin´s Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia - Disease Landscape & Forecast. 2020.

### 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 finale Fachinformation von Tafasitamab ist noch nicht verfügbar. Die folgenden Angaben wurden dem Anhang I (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [SmPC]) der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von Tafasitamab entnommen (1). Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

#### **Anwendungsgebiete**

MINJUVI<sup>®</sup> wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI<sup>®</sup>-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

MINJUVI<sup>®</sup> muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten hat.

#### *Empfohlene Prämedikation*

Eine Prämedikation zur Verringerung des Risikos von infusionsbedingten Reaktionen sollte 30 Minuten bis 2 Stunden vor der Tafasitamab-Infusion verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen während der ersten 3 Infusionen keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten, ist die Prämedikation bei nachfolgenden Infusionen optional.

Die Prämedikation kann Antipyretika (z. B. Paracetamol), Histamin-H1-Rezeptorenblocker (z. B. Diphenhydramin), Histamin-H2-Rezeptorenblocker (z. B. Cimetidin) oder Glukokortikosteroide (z. B. Methylprednisolon) umfassen.

#### *Behandlung infusionsbedingter Reaktionen*

Wenn eine infusionsbedingte Reaktion auftritt (Grad 2 und höher), sollte die Infusion unterbrochen werden. Darüber hinaus sollte eine angemessene medizinische Behandlung der Symptome begonnen werden. Nach dem Abklingen oder der Verringerung der Anzeichen und Symptome auf Grad 1 kann die MINJUVI<sup>®</sup>-Infusion mit reduzierter Infusionsgeschwindigkeit wieder aufgenommen werden (Tabelle 3-18).

Wenn bei einem Patienten eine infusionsbedingte Reaktion von Grad 1 bis 3 auftritt, sollte vor den nachfolgenden Tafasitamab-Infusionen eine Prämedikation verabreicht werden.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis von MINJUVI® beträgt 12 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion gemäß dem folgenden Zeitplan:

- Zyklus 1: Infusion an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 des Zyklus.
- Zyklen 2 und 3: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus.
- Zyklus 4 bis zur Krankheitsprogression: Infusion an Tag 1 und 15 jedes Zyklus.

Jeder Zyklus dauert 28 Tage.

Zusätzlich, sollten Patienten Lenalidomid-Kapseln in der empfohlenen Initialdosis von 25 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus einnehmen. Die Initialdosis und die nachfolgenden Dosen können gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid angepasst werden.

MINJUVI® wird für bis zu zwölf Zyklen in Kombination mit Lenalidomid verabreicht.

Die Behandlung mit Lenalidomid sollte nach maximal zwölf Zyklen der Kombinationstherapie beendet werden. Die Patienten sollten die MINJUVI®-Infusionen weiterhin als Einzelwirkstoff an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus erhalten, bis Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt.

### Dosisanpassungen

Tabelle 3-18 zeigt die Dosisanpassungen im Fall von Nebenwirkungen. Dosisanpassungen für Lenalidomid entnehmen Sie bitte auch der Fachinformation von Lenalidomid.

Tabelle 3-18: Dosisanpassungen im Fall von Nebenwirkungen

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Schwere</b>	<b>Anpassung der Dossierung</b>
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 2 (mittelschwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die MINJUVI®-Infusion unterbrechen und sofort Anzeichen und Symptome behandeln.</li> <li>• Sobald die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind oder sich auf Grad 1 verringert haben, die MINJUVI®-Infusion bei einer Infusionsrate von nicht mehr als 50% der Rate, bei der die Reaktion aufgetreten ist, fortsetzen. Wenn bei dem Patienten keine weitere Reaktion innerhalb von 1 Stunde auftritt und die</li> </ul>

Nebenwirkung	Schwere	Anpassung der Dossierung
		<p>Vitalzeichen stabil sind, kann die Infusionsrate alle 30 Minuten je nach Verträglichkeit bis zu der Rate erhöht werden, bei der die Reaktion aufgetreten ist.</p>
	Grad 3 (schwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die MINJUVI®-Infusion unterbrechen und sofort Anzeichen und Symptome behandeln.</li> <li>• Sobald die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind oder sich auf Grad 1 verringert haben, die MINJUVI®-Infusion bei einer Infusionsrate von nicht mehr als 25% der Rate, bei der die Reaktion aufgetreten ist, fortsetzen. Wenn bei dem Patienten keine weitere Reaktion innerhalb von 1 Stunde auftritt und die Vitalzeichen stabil sind, kann die Infusionsrate alle 30 Minuten je nach Verträglichkeit bis zu maximal 50% der Rate erhöht werden, bei der die Reaktion aufgetreten ist.</li> <li>• Wenn nach Reexposition die Reaktion erneut auftritt, die Infusion sofort beenden.</li> </ul>
	Grad 4 (lebensbedrohlich)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Infusion sofort beenden und MINJUVI® dauerhaft absetzen.</li> </ul>
Myelosuppression	Thrombozytenzahl geringer als 50.000/ $\mu$ L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MINJUVI® und Lenalidomid aussetzen und das große Blutbild wöchentlich überwachen, bis die Thrombozytenzahl 50.000/<math>\mu</math>L oder höher beträgt.</li> <li>• MINJUVI® in der gleichen Dosis und Lenalidomid in einer geringeren Dosis wieder aufnehmen, wenn die Thrombozyten auf <math>\geq</math>50.000/<math>\mu</math>L zurückgekehrt sind. Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.</li> </ul>
	Neutrophilenzahl geringer als 1.000/ $\mu$ L für mindestens 7 Tage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MINJUVI® und Lenalidomid aussetzen und das große Blutbild wöchentlich überwachen, bis die</li> </ul>

Nebenwirkung	Schwere	Anpassung der Dossierung
	oder  Neutrophilenzahl geringer als 1.000/ $\mu$ L mit einem Anstieg der Körpertemperatur auf 38 °C oder höher  oder  Neutrophilenzahl geringer als 500/ $\mu$ L	Neutrophilenzahl 1.000/ $\mu$ L oder höher beträgt.  • MINJUVI in der gleichen Dosis und Lenalidomid in einer geringeren Dosis wieder aufnehmen, wenn die Neutrophilen wieder auf $\geq$ 1.000/ $\mu$ L angestiegen sind. Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.
$\mu$ L: Mikroliter		

### Besondere Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MINJUVI® bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ( $\geq$ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Produktinformation). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten zu Dosierungsempfehlungen vor.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Produktinformation). Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten zu Dosierungsempfehlungen vor.

### Art der Anwendung

MINJUVI® ist zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung bestimmt.

- Bei der ersten Infusion von Zyklus 1 sollte die intravenöse Infusionsrate für die ersten 30 Minuten 70 mL/h betragen. Danach sollte die Rate erhöht werden, um die erste Infusion innerhalb eines Zeitraums von 2,5 Stunden abzuschließen.

- Alle nachfolgenden Infusionen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1,5 bis 2 Stunden verabreicht werden.
- Im Fall von Nebenwirkungen, die in Tabelle 3-18 aufgeführten Dosisanpassungen in Betracht ziehen.
- MINJUVI® darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- MINJUVI® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6 der Produktinformation.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Produktinformation 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.

#### Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion können auftreten und wurden während der ersten Infusion häufiger berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation). Die Patienten sollten während der Infusion engmaschig überwacht werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren, wenn innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen, einschließlich Fieber, Schüttelfrost, Ausschlag oder Atemprobleme auftreten. Den Patienten sollte vor Beginn der Tafasitamab-Infusion eine Prämedikation verabreicht werden. Basierend auf der Schwere der infusionsbedingten Reaktion sollte die Tafasitamab-Infusion unterbrochen oder abgesetzt werden und eine angemessene medizinische Behandlung sollte eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Produktinformation).

#### Myelosuppression

Die Behandlung mit Tafasitamab kann zu schwerwiegender und/oder schwerer Myelosuppression, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, führen (siehe Abschnitt 4.8 der Produktinformation). Das große Blutbild sollte während der gesamten Behandlung und vor der Verabreichung jedes Behandlungszyklus überwacht werden. Basierend auf der Schwere der unerwünschten Reaktion sollte die Tafasitamab-Infusion ausgesetzt werden (siehe Tabelle 3-18). Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.

### Neutropenie

Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie, wurde während der Behandlung mit Tafasitamab berichtet. Die Verabreichung von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) sollte in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit Neutropenie Grad 3 oder 4. Jegliche Symptome oder Anzeichen einer sich entwickelnden Infektion sollten antizipiert, beurteilt und behandelt werden.

### Thrombozytopenie

Thrombozytopenie wurde während der Behandlung mit Tafasitamab berichtet. Das Aussetzen von Begleitmedikationen, die das Blutungsrisiko erhöhen können (z. B. Thrombozytenhemmer, Antikoagulanzen), sollte in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, Anzeichen oder Symptome von Blutergüssen oder Blutungen sofort zu melden.

### Infektionen

Tödlich verlaufende und schwerwiegende Infektionen, einschließlich opportunistische Infektionen, traten bei Patienten während der Behandlung mit Tafasitamab auf. Tafasitamab sollte Patienten mit einer aktiven Infektion nur verabreicht werden, wenn die Infektion angemessen behandelt und gut kontrolliert ist. Bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte kann ein erhöhtes Infektionsrisiko vorliegen, sie sollten angemessen überwacht werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren, wenn sich Fieber oder andere Hinweise auf eine mögliche Infektion, wie Schüttelfrost, Husten oder Schmerzen beim Wasserlassen, entwickeln.

### Tumorlysesyndrom

Patienten mit hoher Tumorlast und hoch proliferativen Tumoren können ein erhöhtes Risiko für ein Tumorlysesyndrom aufweisen. Tumorlysesyndrom wurde bei Patienten mit DLBCL während der Behandlung mit Tafasitamab beobachtet. Entsprechende Maßnahmen/Prophylaxe in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien sollten vor der Behandlung mit Tafasitamab erfolgen. Die Patienten sollten während der Behandlung mit Tafasitamab engmaschig auf ein Tumorlysesyndrom überwacht werden.

### Immunisierungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen nach einer Therapie mit Tafasitamab wurde nicht untersucht und eine Impfung mit Lebendimpfstoffen während einer Therapie mit Tafasitamab wird nicht empfohlen.

### Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält 37,0 mg Natrium pro 5 Durchstechflaschen (die Dosis eines Patienten mit einem Gewicht von 83 kg), entsprechend 1,85% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Behandlung mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid darf bei Patientinnen nur begonnen werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Lenalidomid.

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 3 Monate nach der Behandlung mit Tafasitamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

#### Schwangerschaft

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tafasitamab durchgeführt.

Bisher liegen keine Daten mit der Anwendung von Tafasitamab bei Schwangeren vor. IgG ist jedoch bekanntermaßen plazentagängig und Tafasitamab kann aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften zu einer fetalen B-Zell-Depletion führen (siehe Abschnitt 5.1 der Produktinformation). Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft sollten Neugeborene auf B-Zell-Depletion überwacht werden und Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollte verschoben werden, bis sich die Zellzahl der B-Zellen beim Neugeborenen erholt hat (siehe Abschnitt 4.4 der Produktinformation).

Die Anwendung von Tafasitamab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Lenalidomid kann eine embryofetale Schädigung verursachen und ist in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, alle Bedingungen des Lenalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramms sind erfüllt.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tafasitamab in die Muttermilch übergeht. Mütterliche IgG werden jedoch bekanntermaßen in die Muttermilch ausgeschieden. Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Tafasitamab bei stillenden Frauen vor und ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Tafasitamab nicht zu stillen.

## Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der potenziellen Wirkungen von Tafasitamab auf die Fertilität durchgeführt. In einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung bei Tieren wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Produktinformation).

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

MINJUVI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Tafasitamab anwendeten, wurde jedoch Ermüdung berichtet. Dies sollte beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

## **Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind: Infektionen (73%), Neutropenie (51%), Asthenie (38%), Anämie (36%), Diarrhö (36%), Thrombozytopenie (31%), Husten (26%), periphere Ödeme (24%), Fieber (24%), verminderter Appetit (22%).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Infektionen (26%), einschließlich Pneumonie (7%) und febriler Neutropenie (6%).

Bei 15% der Patienten wurde Tafasitamab aufgrund einer Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu dauerhaftem Absetzen von Tafasitamab führten, waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (5%), Erkrankungen des Nervensystems (2,5%) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,5%).

Die Häufigkeit von Dosisanpassungen oder -unterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen betrug 65%. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zur Unterbrechung der Behandlung mit Tafasitamab geführt haben, waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (41%).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf der pivotalen Phase II-Studie MOR208C203 (L-MIND) mit 81 Patienten. Die Patienten wurden im Median 7,7 Monate lang mit Tafasitamab behandelt. Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen in klinischen Studien basieren auf den Häufigkeiten von Nebenwirkungen jeglicher Ursache, wobei einem Teil der Nebenwirkungsereignisse andere Ursachen als das Arzneimittel, wie die Erkrankung, andere Arzneimittel oder unabhängige Ursachen, zugrunde liegen können.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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 ( $< 1/10.000$ ), nicht

bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Tabelle 3-19: Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die Tafasitamab in der klinischen Studie MOR208C203 (L-MIND) erhielten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Bakterielle, Virus- und Pilzinfektionen <sup>+</sup> , einschließlich opportunistische Infektionen mit tödlichem Ausgang (z. B. bronchopulmonale Aspergillose, Bronchitis, Pneumonie und Harnwegsinfektion)
	Häufig	Sepsis (einschließlich neutropenische Sepsis)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Basalzellkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Febrile Neutropenie <sup>+</sup> , Neutropenie <sup>+</sup> , Thrombozytopenie <sup>+</sup> , Anämie, Leukopenie <sup>+</sup>
	Häufig	Lymphopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Hypogammaglobulinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypokaliämie, Appetit vermindert
	Häufig	Hypokalzämie, Hypomagnesiämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
	Häufig	Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, Nasenverstopfung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie, Transaminasen erhöht (beinhaltet ALT und/oder AST erhöht), Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag (beinhaltet verschiedene Arten von Ausschlag, z. B. Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, erythematöser Hautausschlag)
	Häufig	Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperhidrosis

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Rückenschmerzen, Muskelspasmen
	Häufig	Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Kreatinin im Blut erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie (einschließlich Unwohlsein), Ermüdung, Ödem peripher, Fieber
	Häufig	Schleimhautentzündung
Untersuchungen	Häufig	Gewicht erniedrigt, C-reaktives Protein erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
*Weitere Informationen zu dieser Nebenwirkung finden sich im nachfolgenden Text. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase		

Im Vergleich zu den Inzidenzen unter Kombinationstherapie mit Lenalidomid verringerten sich die Inzidenzen nicht-hämatologischer Nebenwirkungen unter Monotherapie mit Tafasitamab für verminderten Appetit, Asthenie, Hypokaliämie, Obstipation, Übelkeit, Muskelspasmen, Dyspnoe und erhöhtes C-reaktives Protein um mindestens 10%.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Myelosuppression

Die Behandlung mit Tafasitamab kann zu schwerwiegender oder schwerer Myelosuppression, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Produktinformation).

In der L-MIND Studie trat bei 65,4% der Patienten, die mit Tafasitamab behandelt wurden, Myelosuppression (d. h. Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie oder Anämie) auf. Myelosuppression wurde durch Reduktion oder Unterbrechung von Lenalidomid, Unterbrechung von Tafasitamab und/oder Verabreichung von G-CSF behandelt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Produktinformation). Myelosuppression führte bei 41% zu einer Unterbrechung von Tafasitamab und bei 1,2% zum Absetzen von Tafasitamab.

#### *Neutropenie/febrile Neutropenie*

Die Inzidenz von Neutropenie betrug 51%. Die Inzidenz von Neutropenie Grad 3 oder 4 betrug 49% und von febriler Neutropenie Grad 3 oder 4 12%. Die mediane Dauer einer Neutropenie als Nebenwirkung betrug 8 Tage (Bereich 1-222 Tage); die mediane Zeit bis zum Beginn des erstmaligen Auftretens der Neutropenie betrug 49 Tage (Bereich 1-994 Tage).

#### *Thrombozytopenie*

Die Inzidenz von Thrombozytopenien betrug 31%. Die Inzidenz von Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 betrug 17%. Die mediane Dauer einer Thrombozytopenie als Nebenwirkung betrug 11 Tage (Bereich 1-470 Tage); die mediane Zeit bis zum Beginn des erstmaligen Auftretens der Thrombozytopenie betrug 71 Tage (Bereich 1-358 Tage).

#### *Anämie*

Die Inzidenz von Anämie betrug 36%. Die Inzidenz von Anämie Grad 3 oder 4 betrug 7%. Die mediane Dauer einer Anämie als Nebenwirkung betrug 15 Tage (Bereich 1-535 Tage); die mediane Zeit bis zum Beginn des erstmaligen Auftretens der Anämie betrug 49 Tage (Bereich 1-1.129 Tage).

Wenn Patienten in der L-MIND Studie von der Kombinationstherapiephase mit Tafasitamab und Lenalidomid zur verlängerten Monotherapiephase mit Tafasitamab allein umgestellt wurden, verringerten sich die Inzidenzen hämatologischer Ereignisse von Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie um mindestens 20 %; unter der Monotherapie mit Tafasitamab wurde kein Auftreten von febriler Neutropenie berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Produktinformation)

#### *Infektionen*

In der L-Mind-Studie traten bei 73% der Patienten Infektionen auf. Die Inzidenz von Infektionen Grad 3 oder 4 betrug 28%. Die am häufigsten berichteten Infektionen Grad 3 oder höher waren Pneumonie (7%), Infektionen der Atemwege (4,9%), Harnwegsinfektionen (4,9%) und Sepsis (4,9%). Die Infektion nahm bei <1% der Patienten (Pneumonie) innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung einen tödlichen Verlauf.

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Infektionen Grad 3 oder 4 betrug 62,5 Tage (4-1.014 Tage). Die mediane Dauer einer Infektion betrug 11 Tage (1-392 Tage).

Empfehlungen zur Behandlung von Infektionen sind in Abschnitt 4.4 der Produktinformation aufgeführt.

Infektionen führten bei 27% zu einer Dosisunterbrechung von Tafasitamab und bei 4,9% zum Absetzen von Tafasitamab.

#### *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion*

In der L-MIND Studie traten bei 6% der Patienten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Alle infusionsbedingten Reaktionen waren Grad 1 und klangen am Tag des Auftretens ab. Achtzig Prozent dieser Reaktionen traten während Zyklus 1 oder 2 auf. Zu den Symptomen gehörten Schüttelfrost, Flush, Dyspnoe und Hypertonie (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Produktinformation).

### Immunogenität

Bei 245 Patienten, die mit Tafasitamab behandelt wurden, wurden keine behandlungsbedingten oder behandlungsverstärkten Anti-Tafasitamab-Antikörper beobachtet. Bei 17/245 Patienten (6,9%) wurden vorbestehende Anti-Tafasitamab-Antikörper festgestellt, die keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit von Tafasitamab hatten.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Von 81 Patienten, die in der L-MIND-Studie behandelt wurden, waren 56 (69%) der Patienten >65 Jahre alt. Bei Patienten >65 Jahre lag eine zahlenmäßig höhere Inzidenz von schwerwiegenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAEs) (55%) vor, als bei Patienten ≤65 Jahre (44%).

### 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 Produktinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen beobachtet werden. Ggf. sollte eine unterstützende Behandlung erfolgen.

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

### 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.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) (1)

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

### 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.*

Die folgenden Angaben für die Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels sind in Anhang II C-E der deutschsprachigen Produktinformation des EPAR enthalten

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

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

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

### 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).

### **Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Massnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid bei der Behandlung von diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen bei Patienten zu bestätigen, für die eine ASZT nicht infrage kommt, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine einarmige Studie zu Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid für die zugelassene Indikation gemäß einem genehmigten Prüfplan durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	Dezember 2026
Um das Sicherheitsprofil von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid erneut zu bestätigen, sollte der Antragsteller die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie zum Vergleich von Tafasitamab und Lenalidomid als Zusatz zu R-CHOP gegenüber R-CHOP bei zuvor unbehandelten, hoch-intermediären Hochrisikopatienten mit erstmalig diagnostiziertem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) vorlegen.	Dezember 2025
Um die langfristige Sicherheit von Tafasitamab zu bestätigen, sollte der Antragsteller die Ergebnisse einer randomisierten, multizentrischen Phase II/III-Studie zu Tafasitamab mit Bendamustin im Vergleich zu Rituximab mit Bendamustin bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL), für die eine hochdosierte Chemotherapie (HDC) und autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt, vorlegen.	März 2025
ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin [Oncovin®], Predniso(lo)n; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HDC: Hochdosis-Chemotherapie; R: Rituximab; R/R: Rezidiert oder refraktär	

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben sind im EU-RMP Version 07 zu Tafasitamab (MINJUVI®) sowie in der Packungsbeilage der deutschsprachigen Produktinformation des EPAR (Anhang III B) enthalten (1, 2).

#### Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen

Bedeutsame Risiken von MINJUVI®, sind Risiken, die spezielle Risikomanagementaktivitäten zur weiteren Untersuchung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Bedeutsame Risiken können als erkannt oder möglich betrachtet werden. Erkannte Risiken sind Bedenken, für die hinreichende Belege für eine Verknüpfung mit der Anwendung von MINJUVI®, vorliegen. Mögliche Risiken sind Bedenken, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang aber bisher noch nicht erwiesen ist und weiter untersucht werden muss. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und noch erhoben werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-20: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen

<b>Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen</b>	
Bedeutsame erkannte Risiken	Keine
Bedeutsame mögliche Risiken	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
Fehlende Informationen	Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit Anwendung bei Patienten mit kürzlicher Anwendung von B-Zell-depletierenden Arzneimitteln oder Chemotherapien Langzeitsicherheit

**Zusammenfassung der bedeutsamen Risiken**

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der bedeutsamen Risiken

<b>Bedeutsames mögliches Risiko: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie</b>	
Evidenz für die Verknüpfung des Risikos mit dem Arzneimittel	<p>Im klinischen Entwicklungsprogramm für Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid wurden keine Fälle einer behandlungsbedingten progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie gemeldet.</p> <p>Es wurde von einem Fall einer sich verschlechternden progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie berichtet, und für andere B-Zell-depletierende Therapien wurde von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie aufgrund der Reaktivierung des JC-Virus berichtet (z. B. MabThera® Fachinformation 2021). Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie wurden auch für Lenalidomid berichtet (Revlimid® Fachinformation 2020).</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Progressive multifokale Leukoenzephalopathie tritt im Allgemeinen bei Patienten mit supprimierter zellulärer Immunabwehr auf. Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie unter der Einnahme von Lenalidomid traten im Allgemeinen bei Patienten auf, die gleichzeitig Dexamethason einnahmen oder zuvor eine andere immunsupprimierende Chemotherapie erhalten haben (Revlimid® Fachinformation 2020).</p> <p>Bisher sind keine Risikogruppen oder Risikofaktoren für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie bekannt, deren Berücksichtigung zu zweckmäßigen Präventionsmaßnahmen führen würde.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Nicht anwendbar</p> <p><u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, die spezifische klinische Maßnahmen zur Berücksichtigung des Risikos empfehlen:</u> Nicht anwendbar</p> <p><u>Zusätzliche routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</u> Rechtlicher Status: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung</p>

Tabelle 3-22: Fehlende Informationen: Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit

<b>Fehlende Informationen: Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u>            Fachinformation Abschnitte 4.6, 5.3            Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <p><u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, die spezifische klinische Maßnahmen zur Berücksichtigung des Risikos empfehlen:</u>            Die Behandlung mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid darf bei Patientinnen nur begonnen werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde (Fachinformation Abschnitt 4.6).</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, während und für mindestens 3 Monate nach der Behandlung mit Tafasitamab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (Fachinformation Abschnitt 4.6).</p> <p>Patientinnen sind darauf hinzuweisen, ihren Arzt zu informieren, wenn sie während der Behandlung mit Tafasitamab schwanger werden oder beabsichtigen, schwanger zu werden, da Tafasitamab das ungeborene Kind schädigen kann (Fachinformation Abschnitt 4.6 und Packungsbeilage Abschnitt 2). Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft, die eine B-Zell-Depletion im Fötus verursachen kann, sollten Neugeborene auf B-Zell-Depletion überwacht werden und Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollten verschoben werden, bis sich die Zellzahl der B-Zellen beim Neugeborenen erholt hat (Fachinformation Abschnitt 4.6).</p> <p>Tafasitamab wird in Kombination mit Lenalidomid für bis zu 12 Zyklen verabreicht. Lenalidomid kann eine embryofetale Schädigung verursachen und ist in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, alle Bedingungen des Lenalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramms sind erfüllt (Fachinformation Abschnitt 4.6).</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter wird während der Behandlung mit Tafasitamab und für mindestens 3 Monate nach dem Ende der Behandlung die Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode empfohlen (Packungsbeilage Abschnitt 2).</p> <p><u>Zusätzliche routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</u></p> <p><u>Rechtlicher Status:</u>            Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>            Keine</p>

Tabelle 3-23: Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten mit kürzlicher Anwendung B-Zell-depletierender Arzneimittel oder Chemotherapien

<b>Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten mit kürzlicher Anwendung B-Zell-depletierender Arzneimittel oder Chemotherapien</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u>            Fachinformation Abschnitt 4.4            Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <p><u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, die spezifische klinische Maßnahmen zur Berücksichtigung des Risikos empfehlen:</u></p> <p>Das große Blutbild ist während der gesamten Behandlung und vor der Verabreichung jedes Behandlungszyklus zu überwachen. Eine Zytopenie kann eine Verzögerung, Dosisreduktion oder das Absetzen von Lenalidomid und/oder eine Verzögerung oder das Absetzen von Tafasitamab erfordern (Fachinformation Abschnitt 4.4).</p> <p>Die Patienten sind darauf hinzuweisen, Anzeichen oder Symptome von Fieber oder andere Hinweise auf eine mögliche Infektion wie Schüttelfrost, Husten oder Schmerzen beim Wasserlassen oder Anzeichen oder Symptome von Blutergüssen oder Blutungen sofort zu melden (Fachinformation Abschnitt 4.4).</p> <p>Die Patienten sind darauf hinzuweisen, sofort ihren Arzt zu informieren, wenn Sie Anzeichen eines Fiebers von 38 °C oder höher, Schüttelfrost, Husten oder Schmerzen beim Wasserlassen oder Anzeichen von Blutergüssen oder Blutungen bemerken (Packungsbeilage Abschnitt 2).</p> <p><u>Zusätzliche routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</u>            Rechtlicher Status: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u>            Keine</p>

Tabelle 3-24: Fehlende Informationen: Langzeitsicherheit

<b>Fehlende Informationen: Langzeitsicherheit</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Keine</p> <p><u>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, die spezifische klinische Maßnahmen zur Berücksichtigung des Risikos empfehlen:</u> Nicht anwendbar</p> <p><u>Zusätzliche routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</u></p> <p>Rechtlicher Status: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine</p>
Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten	<p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> Die Studie MOR208C204 (B-MIND) ist eine randomisierte, multizentrische Studie der Phase II/III zu MOR00208/Tafasitamab mit Bendamustin im Vergleich zu Rituximab mit Bendamustin bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL), für die eine hochdosierte Chemotherapie (HDC) und autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.</p>
ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; HDC: Hochdosis-Chemotherapie; R/R: Rezidiviert oder refraktär	

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant, deshalb gelten die oben beschriebenen Anforderungen für die gesamte Patientenpopulation.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation (EPAR – Product Information) und dem Risk-Management-Plan entnommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Incyte Biosciences Distribution B.V. Produktinformation zu MINJUVI® (Tafasitamab) inkl. Anhänge I, II, III und IV zum European Public Assessment Report (EPAR) zu MINJUVI®. Stand Juli 2021.
2. Incyte Biosciences Distribution B.V. EU Risk Management Plan for MINJUVI® (Tafasitamab); RMP version to be assessed as part of this application: 0.1; Date of final sign-off 24 June 2021.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Verabreichung durch einen Onkologen (Infusionstherapie)  EBM 02101	<p>MINJUVI® ist zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung bestimmt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der ersten Infusion von Zyklus 1 sollte die intravenöse Infusionsrate für die ersten 30 Minuten 70 mL/h betragen. Danach sollte die Rate erhöht werden, um die erste Infusion innerhalb eines Zeitraums von 2,5 Stunden abzuschließen.</li> <li>• Alle nachfolgenden Infusionen sollten innerhalb eines Zeitraums von 1,5 bis 2 Stunden verabreicht werden.</li> <li>• Im Fall von Nebenwirkungen, die in Tabelle 1 der Fachinformation aufgeführten Dosisanpassungen in Betracht ziehen.</li> <li>• MINJUVI® darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.</li> <li>• MINJUVI® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.</li> </ul> <p>Seite 5, Abschnitt 4.2, Art der Anwendung</p>	ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Fachinformation: 2021 (1).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, 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 3-25 bei.*

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25 sind bereits vollständig im aktuell gültigen EBM (Stand: 01.07.2021) abgebildet (2).

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

Stand: 3. Quartal 2021 (2).

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation. MINJUVI® (Tafasitamab). Stand: 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2021. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2021.pdf). [Zugriff am: 26.07.2021]