

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tafasitamab (MINJUVI®)

Incyte Bioscience Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.01.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	engl. chimeric antigen receptor
CD	engl. cluster of differentiation
CRS	engl. cytokine release syndrome, Zytokinfreisetzungssyndrom
DLBCL	engl. diffuse large B-cell lymphoma, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
EORTC QLQ-C30	engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	engl. European Quality of Life-Five Dimensions
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FACT-Lym	engl. functional assessment of cancer therapy - lymphoma
FAS	engl. full analysis set, vollständiges Analyse Set
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICANS	engl. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IRC	engl. independent review committee, unabhängiges zentrales Komitee
KI	Konfidenzintervall
n.b.	nicht berechenbar
NHL	non-Hodgkin Lymphom
OR	Odds Ratio
PFS	engl. progression free survival, progressionsfreies Überleben
POD24	engl. progression of disease within 24 months, Progress innerhalb der ersten 24 Monate
PRO	engl. patient reported outcomes
PT	Preferred Terms nach MedDRA
R ²	Rituximab und Lenalidomid
r/r	rezidiert/refraktär
RR	engl. risk ratio, relatives Risiko
RCT	engl. randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
T-Zellen	Thymus-Zellen
TTNT	engl. time to next treatment, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie
UE	Unerwünschtes Ereignis
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Incyte Biosciences Germany GmbH
Anschrift:	Perchtinger Str. 8 81379 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Incyte Biosciences Distribution B.V.
Anschrift:	Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tafasitamab
Handelsname:	MINJUVI®
ATC-Code:	L01FX12
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45407
Pharmazentralnummer (PZN)	17540887
ICD-10-GM-Code	C82.0, C82.1, C82.2, C82.3
Alpha-ID	I116042 I116043 I116044 I116045

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
MINJUVI [®] wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) (Grad 1 - 3a) nach mindestens einer systemischen Therapielinie.	15.12.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
MINJUVI [®] wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI [®] -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.	26.08.2021

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie	Nicht zutreffend ^c
A	Teilpopulation B: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie	Nicht zutreffend ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.
c: 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 müssen nicht vorgelegt werden.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Tafasitamab (MINJUVI®) ist gemäß der Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (EU/3/14/1424). Die Anerkennung des Orphan Drug Status erfolgte erstmals am 15.01.2015 und wurde am 15.07.2021 erneut bestätigt, zur Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (engl. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL). Am 26. Februar 2025 wurde der Orphan-Drug-Status von Tafasitamab zur Behandlung des follikulären Lymphoms anerkannt und bei der Zulassung für diese Indikation bestätigt (EU/3/25/3027).

Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Medikamenten mit Orphan-Drug-Status mit der Zulassung als belegt und es muss gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V kein Nachweis zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorgelegt werden

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Teilpopulation A

Mortalität

Gesamtüberleben

Im Verumarm mit Tafasitamab in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid (R²) verstarben in Teilpopulation A fünf Patienten (3,4 %), während 142 Patienten (96,6 %) zensiert wurden. Von den zensierten Patienten lebten 136 Patienten (92,5 %) zum Zeitpunkt der letzten Visite und sechs Patienten (4,1 %) brachen die Studie ab. Im Kontrollarm mit Placebo + R² verstarben sieben Patienten (4,6 %) und 146 Patienten (95,4 %) wurden zensiert. Insgesamt 135 Patienten (88,2 %) lebten zum Zeitpunkt der letzten Visite und elf Patienten (7,2 %) brachen die Studie ab.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde weder im Verumarm (95 %-Konfidenzintervall (KI) = [26,81; nicht berechenbar (n.b.)]) noch im Kontrollarm erreicht (95 %-KI = [n.b.; n.b.]). Das Hazard Ratio (HR) für den Vergleich beider Arme betrug 0,705 (95 %-KI = [0,224; 2,224]) bei einem p-Wert von 0,549. Anhand einer Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Todesursachen, die weder auf eine Krankheitsprogression noch auf UE zurückzuführen war, ergab sich ein HR von 0,573 (95 %-KI = [0,168; 1,958]). Insgesamt konnte für die Teilpopulation A somit keine statistisch signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Tafasitamab + R² gezeigt werden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Ergebnisse des Endpunkts PFS, erhoben durch das IRC, für die Full Analysis Set (FAS) Teilpopulation A stellen sich wie folgt dar. Im Verumarm wurde bei 30 Patienten (20,4 %) ein Ereignis beobachtet, wobei davon 28 Patienten (19,0 %) eine Krankheitsprogression erlitten und zwei Patienten (1,4 %) verstarben. Insgesamt wurden 117 Patienten (79,6 %) zensiert. Im Kontrollarm wurde bei 53 Patienten (34,6 %) ein Ereignis beobachtet, davon erlitten 51 Patienten (33,3 %) eine Krankheitsprogression und zwei Patienten (1,3 %) verstarben. Im Kontrollarm wurden 100 Patienten (65,4 %) zensiert. Das mediane PFS wurde im Verumarm nicht erreicht (95 %-KI = [19,22; n.b.]) und lag im Kontrollarm bei 20,73 Monaten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(95 %-KI = [14,98; n.b.]). Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Tafasitamab + R² gegenüber der Behandlung mit Placebo + R² festgestellt werden (HR = 0,441; (95 %-KI = [0,279; 0,699]); p = 0,0004).

Die Ergebnisse des Endpunkts PFS, erhoben durch den Prüfarzt, für die FAS Teilpopulation A bestätigen diese Ergebnisse. Das HR lag bei 0,404 (95 %-KI = [0,263; 0,620]), mit einem p-Wert von < 0,0001. Damit wird der statistisch signifikante Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafasitamab + R² im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + R² bestätigt.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie

Im Verumarm mit Tafasitamab + R² wurde bei 25 Patienten (17,0 %) ein Ereignis beobachtet. Davon begannen 20 Patienten (13,6 %) eine neue Therapie und fünf Patienten (3,4 %) verstarben. Insgesamt wurden 122 Patienten (83,0 %) zensiert. Keiner der zensierten Patienten begann eine neue Therapie zur Behandlung des follikulären Lymphoms (FL). Im Kontrollarm mit Placebo + R² wurde bei 45 Patienten (29,4 %) ein Ereignis beobachtet. Davon begannen 42 Patienten (27,5 %) eine neue Therapie und drei Patienten (2,0 %) verstarben. Es wurden 108 Patienten (70,6 %) zensiert. Keiner der zensierten Patienten begann eine neue Therapie zur Behandlung des FL.

Die mediane Zeit bis zum Beginn einer neuen Therapie wurde im Verumarm noch nicht erreicht (95 %-KI = [26,81; n.b.]), während sie im Kontrollarm 28,81 Monate betrug (95 %-KI = [20,73; n.b.]). Das HR lag bei 0,515 (95 %-KI = [0,315; 0,844]), mit einem p-Wert von 0,0073. Für die FAS Teilpopulation A konnte somit eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur nächsten notwendigen Therapie zur Behandlung des FL zugunsten einer Behandlung mit Tafasitamab + R² im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + R² gezeigt werden.

Sicherheit*Unerwünschte Ereignisse*

Im Verumarm, also unter der Behandlung mit Tafasitamab + R², traten bei allen Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Im Kontrollarm wurden bei 152 Patienten (99,3 %) UE dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden im Verumarm bei 47 Patienten (32,0 %) und im Kontrollarm bei 41 Patienten (26,8 %) beobachtet. Schwere UE wurden unter Tafasitamab + R² bei 102 Patienten (69,4 %) und unter Placebo + R² bei 95 Patienten (62,1 %) gemeldet. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei 23 Patienten (15,6 %) im Verumarm und bei 14 Patienten (9,2 %) im Kontrollarm auf. Für die Gesamtraten der UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Tafasitamab + R² und Placebo + R².

Teilpopulation B

Mortalität

Gesamtüberleben

Im Verumarm der Teilpopulation B mit Tafasitamab + R² verstarben 10 Patienten (7,9 %). Die Anzahl der zensierten Patienten betrug 116 (92,1 %). Von den zensierten Patienten lebten 108 Patienten (85,7 %) zum Zeitpunkt der letzten Visite und acht Patienten (6,3 %) brachen die Studie ab. Im Kontrollarm mit Placebo + R² verstarben 16 Patienten (13,1 %). Die Anzahl der zensierten Patienten betrug 106 (86,9 %), von denen 94 Patienten (77,0 %) zum Zeitpunkt der letzten Visite lebten und zwölf Patienten (9,8 %) die Studie abbrachen.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde weder im Verumarm (95 %-KI = [27,93; n.b.]) noch im Kontrollarm erreicht (95 %-KI = [n.b.; n.b.]). Das HR betrug 0,508 (95 %-KI = [0,224; 1,154]) mit einem p-Wert von 0,0992. Anhand einer Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Todesursachen, die weder auf eine Krankheitsprogression noch auf UE zurückzuführen war, ergab sich ein HR von 0,347 (95 %-KI = [0,136; 0,890]).

Progressionsfreies Überleben

Im Verumarm unter Behandlung mit Tafasitamab + R² wurde bei 29 Patienten (23,0 %) ein Ereignis beobachtet, wobei 23 Patienten (18,3 %) eine Krankheitsprogression, erhoben durch ein IRC, erlitten und sechs Patienten (4,8 %) verstarben. Im Verumarm wurden 97 Patienten (77,0 %) zensiert. Im Kontrollarm mit Placebo + R² wurde bei 58 Patienten (47,5 %) ein Ereignis beobachtet. Davon erlitten 52 Patienten (42,6 %) im Kontrollarm eine Krankheitsprogression und sechs Patienten (4,9 %) verstarben. Im Kontrollarm wurden 64 Patienten (52,5 %) zensiert. Die mediane Zeit des PFS wurde im Verumarm nicht erreicht (95 %-KI = [18,27; n.b.]) und lag im Kontrollarm bei 14,52 Monaten (95 %-KI = [9,92; 16,62]). Das HR lag bei 0,354 (95 %-KI = [0,220; 0,570]), mit einem p-Wert von < 0,0001. Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafasitamab + R² im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + R² vor.

Auch für den Endpunkt PFS, bewertet vom Prüfarzt, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafasitamab + R² gegenüber der Behandlung mit Placebo + R² gezeigt werden. Das HR betrug 0,436 (95 %-KI = [0,289; 0,657]), mit einem p-Wert von < 0,0001, was einen statistisch signifikanten Vorteil für Tafasitamab + R² darstellt. Das Ergebnis bestätigt die durch ein IRC erhobenen Daten.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie

Im Verumarm mit Tafasitamab + R² wurde bei 22 Patienten (17,5 %) ein Ereignis beobachtet. Davon begannen 16 Patienten (12,7 %) eine neue Therapie und sechs Patienten (4,8 %) verstarben. Insgesamt wurden 104 Patienten (82,5 %) zensiert. Keiner der zensierten Patienten begann eine neue Therapie zur Behandlung des FL. Die mediane Zeit bis zum Beginn einer neuen Therapie wurde im Verumarm nicht erreicht (95 %-KI = [n.b.; n.b.]). Im Kontrollarm mit Placebo + R² wurde bei 44 Patienten (36,1 %) ein Ereignis beobachtet. Davon begannen 36 Patienten (29,5 %) eine neue Therapie und acht Patienten (6,6 %) verstarben. Es wurden 78 Patienten (63,9 %) zensiert. Keiner der zensierten Patienten begann eine neue Therapie zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung des FL. Die mediane Zeit bis zum Beginn einer neuen Therapie wurde im Kontrollarm ebenfalls nicht erreicht (95 %-KI = [13,96; n.b.]).

Das HR lag bei 0,390 (95 %-KI = [0,232; 0,659]), mit einem p-Wert von 0,0003, was einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten einer Therapie mit Tafasitamab + R² im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo + R² darstellt. Für die Patienten der Teilpopulation B, die bereits mehr als zwei Vortherapien erhalten haben, konnte durch die Kombinationstherapie mit Tafasitamab eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur nächsten notwendigen Therapie gezeigt werden.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Im Verumarm traten bei 125 Patienten (98,4 %) in Teilpopulation B UE auf. Im Kontrollarm wurden bei 118 Patienten (99,2 %) UE dokumentiert. SUE wurden im Verumarm bei 55 Patienten (43,3 %) und im Kontrollarm bei 48 Patienten (40,3 %) beobachtet. Schwere UE wurden unter Tafasitamab + R² bei 95 Patienten (74,8 %) und unter Placebo bei 96 Patienten (80,7 %) gemeldet. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei 22 Patienten (17,3 %) im Verumarm und bei 20 Patienten (16,8 %) im Kontrollarm auf. Für die Gesamtraten der UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Tafasitamab + R² und Placebo + R².

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie	Ja: Erheblich
A	Teilpopulation B: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie	Ja: Erheblich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Teilpopulation A**Mortalität***Gesamtüberleben*

Für das Gesamtüberleben zeigt sich, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts 5 Patienten (3,4 %) unter Tafasitamab + R² und 7 Patienten (4,6 %) unter Placebo + R² verstorben sind. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Datenschnitt weder im Verumarm (95 %-KI = [26,81; n.b.]) noch im Kontrollarm (95 %-KI = [n.b.; n.b.]) erreicht. Das entsprechende HR lag bei 0,705 (95 %-KI = [0,224; 2,224]; p-Wert = 0,549). Es lag kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Tafasitamab + R² und Placebo + R² für das Gesamtüberleben vor. Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse, bei der Todesfälle ohne Zusammenhang mit Progression oder UE zensiert wurden, bestätigt.

Somit ist für Teilpopulation A im Gesamtüberleben ein **Zusatznutzen** von Tafasitamab + R² im Vergleich zu Placebo + R² **nicht belegt**.

Morbidität*Progressionsfreies Überleben*

Bei 30 Patienten (20,4 %) wurde unter Tafasitamab + R² ein durch das unabhängige zentrale Komitee (engl. independent review committee, IRC) bewertetes Ereignis festgestellt. Das mediane PFS wurde bis zum Datenschnitt nicht erreicht (95 %-KI = [19,22; n.b.]). Unter Placebo + R² wurde bei 53 Patienten (34,6 %) eine Krankheitsprogression oder der Tod gemeldet mit einem medianen PFS von 20,73 Monaten (95 %-KI = [14,98; n.b.]). Das HR lag bei 0,441 (95 %-KI = [0,279; 0,699]; p-Wert = 0,0004). Das durch das IRC bewertete PFS wurde unter Behandlung mit Tafasitamab + R² statistisch signifikant verlängert.

Auch die durch das IRC bewerteten Daten zum Tumoransprechen stützen diese Ergebnisse im PFS. Für das Gesamtansprechen betrug das Odds Ratio (OR) 2,4 (95 %-KI = [1,30; 4,50]) und das relative Risiko (RR) lag bei 1,2 (95 %-KI = [1,05; 1,30]) bei einem p-Wert von 0,005. Die mediane Dauer des durch das IRC bewerteten Ansprechens wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt nicht erreicht. Das HR für die Dauer des Ansprechens lag bei 0,443 (95 %-KI = [0,258; 0,762]; p-Wert = 0,0025).

Diese Ergebnisse wurden durch die Erhebung durch den jeweiligen Prüfarzt bestätigt. Die Behandlung mit Tafasitamab + R² verlängert das PFS der Patienten mit rezidiert/refraktär (r/r) follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie erheblich. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorteile im PFS werden durch die Ergebnisse zum Gesamtansprechen und zur Dauer des Ansprechens bestätigt.

Die statistisch signifikanten Behandlungseffekte zeigen sich für beide Operationalisierungen des PFS. Insgesamt liegt für die Teilpopulation A für das PFS ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Tafasitamab + R² gegenüber Placebo + R² vor.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie

Unter Tafasitamab + R² wurde bei 25 Patienten (17,0 %) der Beginn einer neuen Therapie oder der Tod dokumentiert. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (engl. time to next treatment, TTNT) wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht (95 %-KI = [26,81; n.b.]). Im Vergleichsarm wurde ein entsprechendes Ereignis bei 45 Patienten (29,4 %) bei einer medianen TTNT von 28,81 Monaten (95 %-KI = [20,73; n.b.]) festgestellt. Das HR lag bei 0,515 (95 %-KI = [0,315; 0,844]; p-Wert = 0,0073). Die Studienergebnisse zeigen für Tafasitamab + R² eine statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie im Vergleich zu Placebo + R².

Insgesamt liegt in der Teilpopulation A für die TTNT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Tafasitamab + R² im Vergleich zu Placebo + R² vor.

PRO-Endpunkte: Allgemeiner Gesundheitszustand

Die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand, bewertet anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D (engl. European Quality of Life-Five Dimensions Visual Analogue Scale, EQ-5D VAS) und der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (engl. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen Tafasitamab + R² und Placebo + R². Anhand beider Endpunkte konnte eine über den Studienverlauf stabil bleibende geringe Symptomlast gezeigt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-Lym (engl. functional assessment of cancer therapy - lymphoma) erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Über den Verlauf der Studie zeigte sich keine deutliche Veränderung relativ zur Baseline.

Sicherheit

Für die Sicherheit zeigen sich vergleichbare Ereigniszahlen zwischen Verum- und Kontrollarm. Unter Tafasitamab + R² traten bei 147 Patienten (100,0 %) UE auf, und unter Placebo bei 152 Patienten (99,3 %). SUE wurden bei 47 Patienten (32,0 %) im Verumarm und bei 41 Patienten (26,8 %) im Kontrollarm gemeldet. Auch hinsichtlich der schweren UE war die Anzahl an Patienten mit Ereignis ähnlich. Auf Ebene der System Organ Class nach MedDRA (SOC) liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Tafasitamab + R² in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (OR: 0,5; 95 %-KI = [0,31; 0,90]; RR: 0,6; 95 %-KI = [0,40; 0,93]; p-Wert = 0,0184) vor. Es ergeben sich in einigen Preferred Terms nach MedDRA (PT)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

statistisch signifikante Vorteile als auch Nachteile für den Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm.

Insgesamt ist der **Zusatznutzen** für die Kategorie Sicherheit für Tafasitamab + R² gegenüber Placebo + R² in der Teilpopulation A **nicht belegt**.

Teilpopulation B**Mortalität***Gesamtüberleben*

Für das Gesamtüberleben in der Teilpopulation B zeigt sich, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts 10 Patienten (7,9 %) unter Tafasitamab + R² und 16 Patienten (13,1 %) unter Placebo + R² verstorben sind. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Datenschnitt weder im Verumarm (95 %-KI = [27,93; n.b.]) noch im Kontrollarm (95 %-KI = [n.b.; n.b.]) erreicht. Das HR lag bei 0,508 (95 %-KI = [0,224; 1,154]; p-Wert = 0,0992). In der Sensitivitätsanalyse, bei der insgesamt drei Todesfälle ohne Zusammenhang mit Progression oder UE zensiert wurden, zeigte sich ein noch deutlicherer Effekt mit einem HR von 0,347 (95 %-KI = [0,136; 0,890]).

Damit ergibt sich für die Teilpopulation B im Gesamtüberleben insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Tafasitamab + R² gegenüber Placebo + R².

Morbidität*Progressionsfreies Überleben*

Es wurde bei 29 Patienten (23,0 %) unter Tafasitamab + R² ein durch das IRC bewertetes Ereignis festgestellt. Das mediane PFS konnte zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (95 %-KI = [18,27; n.b.]). Unter Placebo + R² wurde bei 58 Patienten (47,5 %) eine Krankheitsprogression oder der Tod gemeldet mit einem medianen PFS von 14,52 Monaten (95 %-KI = [9,92; 16,62]). Das HR lag bei 0,354 (95 %-KI = [0,220; 0,570]; p-Wert < 0,0001). Es zeigte für das durch das IRC erhobene PFS, dass dieses statistisch signifikant verlängert wurde unter Behandlung mit Tafasitamab + R² im Vergleich zu Placebo + R².

Auch die durch das IRC bewerteten Daten zum Tumoransprechen stützen diese Ergebnisse im PFS. Für das Gesamtansprechen betrug das OR 2,1 (95 %-KI = [1,10; 3,88]) und das RR lag bei 1,2 (95 %-KI = [1,02; 1,34]) bei einem p-Wert von 0,0236. Die durch das IRC bewertete mediane Dauer des Ansprechens wurde unter Tafasitamab + R² bis zum vorliegenden Datenschnitt noch nicht erreicht. Das HR hierfür lag bei 0,487 (95 %-KI = [0,272; 0,872]; p-Wert = 0,0136).

Diese Ergebnisse werden durch die Erhebung durch den jeweiligen Prüfarzt bestätigt. Die Behandlung mit Tafasitamab + R² verlängert das PFS der Patienten mit r/r follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie erheblich. Diese erheblichen Vorteile im PFS werden durch die Ergebnisse zum Gesamtansprechen und zur Dauer des Ansprechens bestätigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die statistisch signifikanten Behandlungseffekte zeigen sich für beide Operationalisierungen des PFS. Insgesamt liegt für die Teilpopulation B für das PFS ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Tafasitamab + R² gegenüber Placebo + R² vor.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie

In der Teilpopulation B wurde unter Tafasitamab + R² bei 22 Patienten (17,5 %) eine neue Therapie oder der Tod dokumentiert. Die mediane TTNT wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (95 %-KI = [n.b.; n.b.]). Im Vergleichsarm wurde ein entsprechendes Ereignis bei 44 Patienten (36,1 %) festgestellt. Die mediane TTNT wurde ebenfalls noch nicht erreicht (95 %-KI = [13,96; n.b.]). Das HR lag bei 0,390 (95 %-KI = [0,232; 0,659]; p-Wert = 0,0003). Die Studienergebnisse zeigen für Tafasitamab + R² eine statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie im Vergleich zu Placebo + R². Insgesamt liegt in der Teilpopulation B für die TTNT ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Tafasitamab + R²** vor.

PRO-Endpunkte: Allgemeiner Gesundheitszustand

Die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand, bewertet anhand der EQ-5D VAS und der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigten keine deutlichen Unterschiede zwischen Tafasitamab + R² und Placebo + R². Anhand beider Endpunkte konnte eine über den Studienverlauf stabil bleibende geringe Symptomlast gezeigt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-Lym erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität war zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Über den Verlauf der Studie zeigte sich keine deutliche Veränderung relativ zur Baseline.

Sicherheit*Unerwünschte Ereignisse*

Auch in der Teilpopulation B zeigen sich in der Sicherheit vergleichbare Ereigniszahlen zwischen dem Verum- und Kontrollarm. Unter Tafasitamab + R² traten bei 125 Patienten (98,4 %) UE auf, unter Placebo bei 118 Patienten (99,2 %). SUE wurden bei 55 Patienten (43,3 %) im Verumarm und bei 48 Patienten (40,3 %) im Placeboarm gemeldet. Auch hinsichtlich der schweren UE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE war die Anzahl an Patienten mit Ereignis ähnlich. Auf Ebene der SOC liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Tafasitamab + R² in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (OR: 1,8; 95 %-KI = [1,08; 2,99]; RR: 1,4; 95 %-KI = [1,04; 1,79]; p-Wert = 0,0251) vor. Hinsichtlich der PT ergeben sich sowohl statistisch signifikante Vor- als auch Nachteile für den Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm.

Insgesamt ist der **Zusatznutzen** für die Kategorie Sicherheit für Tafasitamab + R² gegenüber Placebo + R² in der Teilpopulation B **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Teilpopulation A und Teilpopulation B

Es zeigen sich für beide Teilpopulationen deutliche Behandlungsvorteile in patientenrelevanten Endpunkten. Diese demonstrieren die Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs durch Tafasitamab + R²:

- In beiden Teilpopulationen wird eine herausragende, statistisch signifikante Verbesserung des PFS deutlich. Dabei erlitten in Teilpopulation A im Tafasitamab + R²-Arm deutlich weniger Patienten eine Krankheitsprogression (oder Tod) als im Placebo + R²-Arm, mit einem HR von 0,441 (95 %-KI = [0,279; 0,699]). In Teilpopulation B wurde bei etwa 50 % weniger Patienten im Tafasitamab + R²-Arm eine Krankheitsprogression (oder Tod) festgestellt als im Placebo + R²-Arm, bei einem HR von 0,354 (95 %-KI = [0,220; 0,570]). Der deutliche Vorteil für Tafasitamab + R² zeigte sich konsistent auch in den relevanten prognostisch schlechteren Subgruppen, wie bei anti-CD20 (engl. cluster of differentiation, CD)-Antikörper-refraktärer und/oder frühprogredienter (Progress oder ein Rezidiv der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach der initialen Diagnose, POD24) Erkrankungssituationen.
- Dieser Behandlungsvorteil setzt sich für die TTNT fort. Der Anteil an Patienten mit einer neuen Therapie nach Tafasitamab + R² war gegenüber Placebo + R² deutlich geringer, mit einem HR von 0,515 (95 %-KI = [0,315; 0,844]) für Teilpopulation A. In Teilpopulation B war der Anteil der Patienten mit nachfolgender Therapie nach Tafasitamab + R² im Vergleich zu Placebo + R² nur etwa halb so groß, was ein HR von 0,390 (95 %-KI = [0,232; 0,659]) ergab. Auch diese Vorteile hinsichtlich der TTNT zeigen sich für Hochrisikopatienten in vergleichbarem Ausmaß.
- Darüber hinaus bleibt der allgemeine Gesundheitszustand bei geringer Symptomlast erhalten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist unter der Therapie mit Tafasitamab + R² ebenfalls stabil und mit Placebo + R² vergleichbar.
- Zusätzlich zeigt Tafasitamab + R² eine gute Verträglichkeit. Die Häufigkeit und der Schweregrad der UE waren in beiden Teilpopulationen vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Ebene der SOC und PT konnten nur vereinzelte Behandlungsunterschiede festgestellt werden, welche überwiegend milder Ausprägung waren. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergänzung von Tafasitamab zur aktuellen Therapie mit Rituximab und Lenalidomid, trotz eindrucksvoller Steigerung der Effektivität, keine klinisch relevante Auswirkung auf das Sicherheitsprofil hat.

Darüber hinaus zeigt sich bei Zensierung von Todesereignissen, welche weder mit einer Krankheitsprogression noch mit unerwünschten Ereignissen assoziiert waren, bereits zum aktuellen Datenschnitt ein signifikanter Vorteil für die Teilpopulation B hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Aufgrund dieser eindeutigen Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (engl. randomized controlled trial, RCT) inMIND ist Tafasitamab + R² bereits vor Zulassung in Leitlinien zur Behandlung von follikulären Lymphomen aufgenommen und empfohlen worden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dies verdeutlicht zudem den bestehenden hohen therapeutischen Bedarf, welcher durch diese neue Therapie gedeckt wird.

Insgesamt ergibt sich anhand der deutlichen und statistisch signifikanten Verbesserung des PFS und der TTNT bei bekanntem und vergleichbarem Sicherheitsprofil somit sowohl für die Teilpopulation A als auch für die Teilpopulation B ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Tafasitamab + R² im Vergleich zu Placebo + R².

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten non-Hodgkin Lymphomen (NHL) und ist eine langsam fortschreitende maligne Erkrankung, die aus den B-Zellen der Keimzentren in den Lymphknoten entsteht. Das FL macht ca. 20 - 35 % der NHL und 70 % der indolenten Lymphome aus. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt bei 60 - 80 %, im Median zeigen FL-Patienten ein Gesamtüberleben von 19 Jahren – bei hoher Variabilität der individuellen Krankheitsverläufe. Wird das FL therapiebedürftig, zeigt die Erstlinienbehandlung zumeist hohe Ansprechraten und lange Ansprechdauern. Im Rezidiv stellt sich die Therapie des FL jedoch wesentlich problematischer dar. Es zeigen sich mit jedem Rezidiv kürzere Intervalle bis zur nächsten Krankheitsprogression und erneuten Therapiebedürftigkeit, sowie ein geringeres Gesamtüberleben der Patienten. Die wesentliche Herausforderung neuer Therapien ist es, diese Situation zu verbessern. Das gilt insbesondere für Patienten, die nicht optimal von der Erstlinientherapie profitiert haben (z.B. Frührezidive) oder andere Risikofaktoren tragen. Die potenziell wiederkehrende Natur der Erkrankung kann für die Betroffenen zu einer erheblichen emotionalen Bürde führen.

Tafasitamab wird in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) (Grad 1 - 3a) nach mindestens einer systemischen Therapielinie angewendet. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat dabei für das vorliegende Anwendungsgebiet zwei Teilpopulationen bestimmt:

- a) Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie und
- b) Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapeutischer Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet

Viele Patienten sprechen gut auf eine initiale Behandlung des FL an. Dennoch erleiden etwa 40 - 45 % dieser Patienten im Laufe ihres (im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen) langen Gesamtüberlebens ein oder mehrere Rezidive, bzw. Progresse des FL. Darauf folgend durchlaufen diese Patienten in der Regel auch weitere Therapielinien. Bei etwa 15 - 20 % der Patienten tritt ein frühes Rezidiv (POD24) auf. Dies geht zum Teil mit der Refraktärität gegen eine oder mehrere Substanzen der Erstlinie einher und ist mit einer schlechten Prognose für die Betroffenen verbunden. Viele Patienten durchlaufen aufgrund des rezidivierenden Erkrankungs-Charakters des FL mehrere Therapielinien. Jede weitere Therapielinie bringt neue oder ggf. auch kumulative Nebenwirkungen, sowie Einschränkungen des alltäglichen Lebens mit sich.

Aus dem wiederholten Rezidiv und Progress der Erkrankung entsteht außerdem eine emotionale Bürde für die Patienten, welche die Lebensqualität, Schaffenskraft, Arbeitsfähigkeit und das körperliche, soziale und emotionale Wohlbefinden beeinträchtigt. Dies stellt die Behandler vor die Herausforderung, eine gut verträgliche und gleichzeitig effiziente Therapie zu wählen, um eine möglichst lange Zeit bis zum nächsten Progress zu erreichen (2, 24, 31). Daraus ergibt sich ein hoher therapeutischer Bedarf für eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption, welche die Zeit bis zum nächsten Progress und, aus Patientensicht vermutlich noch wichtiger, auch die Zeit bis zur nächsten notwendigen Behandlung maßgeblich verlängert.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tafasitamab

Die Therapie aus Rituximab und Lenalidomid hat sich bereits als wirksame, leicht anwendbare und verträgliche Therapieoption für Patienten mit r/r FL etabliert (8, 30). Mit der Zulassung von Tafasitamab + R² wird den Patienten eine gegenüber R² signifikant wirksamere und gleichzeitig weiterhin gut verträgliche Therapie zugänglich (8, 27, 29). Anders als bei den CAR-T-Zelltherapien, ist die Anwendung von Tafasitamab + R² nicht auf spezialisierte Behandlungszentren limitiert. Die Therapie mit Tafasitamab + R² ist vollständig ambulant durchführbar, da zum Teil potenziell schwere Nebenwirkungen wie das Zytokinfreisetzungssyndrom (engl. cytokine release syndrome, CRS) oder das Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (engl. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) unter der Therapie mit Tafasitamab nicht vorkommen. Weiterhin ist die Behandlung mit Tafasitamab + R² auf ein Jahr begrenzt und es ist keine Erhaltungs- oder Dauertherapie notwendig, wie z.B. bei einer Behandlung mit Epcoritamab, Odronektamab und Zanubrutinib.

Die Kombination von mehreren Angriffspunkten innerhalb eines Therapieregimes bietet die Möglichkeit, das Potential des Immunsystems optimal auszunutzen und die Ausbildung von Therapieresistenzen zu minimieren. Es kommen sowohl additive als auch synergistische, anti-tumorale Effekte durch die Aktivierung körpereigener Abwehrmechanismen mittels der unterschiedlichen Wirkmechanismen von Tafasitamab, Rituximab und Lenalidomid zum Tragen. Die Studie inMIND zeigte, dass die Zugabe von Tafasitamab zu R² das PFS und die TTNT im Vergleich zu Placebo + R² maßgeblich verlängert. Dieser Effekt konnte im Rahmen der pivotalen Phase-III-Studie – im Gegensatz zu anderen etablierten Therapieregimen – auch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für die klinisch relevanten Hochrisikogruppen konsistent gezeigt werden, einschließlich der Patienten mit POD24 (Frührezidiven) und CD20-Antikörper-refraktärer Erkrankung.

Die Therapie mit Tafasitamab + R² wurde in der Phase-III-Studie generell gut vertragen. Das Sicherheitsprofil ist vergleichbar mit dem von R² – einer bereits etablierten Therapie. Dies wurde im Rahmen der inMIND-Studie belegt, die keine signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede in den auftretenden Nebenwirkungen zeigte.

Insgesamt bietet die Kombinationstherapie Tafasitamab + R² eine leicht zugängliche Therapieoption mit zeitlich begrenzter Behandlungsdauer in Kombination mit Risikogruppen-übergreifender Wirksamkeit und guter Verträglichkeit. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der klinischen Wirksamkeitsvorteile von Tafasitamab + R² gegenüber R², verbunden mit dem ähnlichen Sicherheitsprofil, die Kombination aus Tafasitamab + R² das R²-Regime als etablierte Option ab der zweiten Therapielinie im FL ablösen wird. Dies wird auch durch die Therapieempfehlungen der bereits im Juli 2025 aktualisierten Onkopedia-Leitlinie untermauert, die der Tafasitamab-Kombination eine herausragende Stellung in der Behandlung des r/r FL-Patienten einräumt. Die Kombinationstherapie mit Tafasitamab ist die erste Therapieoption, welche CD19 als potentes Angriffsziel bereits in der zweiten Therapielinie adressiert.

Die Zulassung von Tafasitamab + R² schließt, insbesondere auch für die Subgruppe der Erkrankungsfälle, die auf den anti-CD20-Antikörper Rituximab refraktär waren, eine wichtige therapeutische Lücke. Der Wirksamkeitsvorteil gegenüber R² ist sowohl für Patienten mit einer, als auch für Patienten mit zwei oder mehr, vorherigen Therapien konsistent gegeben, wodurch auch der erhöhte therapeutische Bedarf von Patienten in späteren Therapielinien mit Tafasitamab + R² adressiert werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie	683 - 1.514
A	Teilpopulation B: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie	572 95 %-KI = [370; 844]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A	Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie	Erheblich	683 - 1.514
A	Teilpopulation B	Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie	Erheblich	572 95 %-KI = [370; 844]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation A: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie	Tafasitamab: 89.345,62 € bis 89.352,68 € Lenalidomid: 428,68 €
A	Teilpopulation B: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie	Rituximab: 9.529,87 € Gesamt: 99.304,17 € bis 99.311,23 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation A	Nicht zutreffend ^b		
A	Teilpopulation B	Nicht zutreffend ^b		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: 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 müssen nicht vorgelegt werden.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Incyte verfügt über ein funktionierendes Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich im Risk-Management-Plan (RMP) bezüglich der angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Es sind insbesondere die folgenden Punkte hinsichtlich der Behandlung mit MINJUVI[®] zu berücksichtigen:

MINJUVI[®] muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten hat.

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

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

- Zyklen 1 - 3: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus.
- Zyklen 4 - 12: Infusion an Tag 1 und 15 jedes Zyklus.

Jeder Zyklus dauert 28 Tage.

Die empfohlene Anfangsdosis von Rituximab beträgt 375 mg/m², verabreicht als intravenöse Infusion gemäß dem folgenden Zeitplan:

- Zyklus 1: an Tag 1, 8, 15 und 22.
- Zyklen 2 bis 5: an Tag 1 jedes Zyklus.

Jeder Zyklus hat eine Dauer von 28 Tagen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Informationen zur Art der Verabreichung sowie zur Prämedikation und prophylaktischen Medikation sind der Fachinformation zur intravenösen Darreichungsform von Rituximab zu entnehmen.

Darüber hinaus sollten die Patienten die Lenalidomid-Kapseln in der empfohlenen Startdosis von 20 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-tägigen Zyklus selbst einnehmen. Die Startdosis und die nachfolgenden Dosierungen können gemäß der Fachinformation von Lenalidomid angepasst werden.

MINJUVI® in Kombination mit Lenalidomid plus Rituximab wird über einen Zeitraum von bis zu 12 Zyklen für MINJUVI® und Lenalidomid und 5 Zyklen mit Rituximab verabreicht. Die Behandlung mit Rituximab sollte nach 5 Zyklen der Kombinationstherapie beendet werden. Die Patienten sollten weiterhin die MINJUVI®-Infusionen in Kombination mit oralem Lenalidomid bis einschließlich Zyklus 12 erhalten. Die Behandlung mit Tafasitamab plus Lenalidomid sollte nach maximal 12 Zyklen beendet werden.

Mögliche Nebenwirkungen einer Therapie mit Tafasitamab sind vor allem Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion und Myelosuppression. Treten Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion auf, muss die MINJUVI®-Infusion unterbrochen und sofort die Anzeichen und Symptome behandelt werden. Die Infusion darf erst fortgesetzt werden, wenn die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind oder sich auf Grad I verringert haben. Treten Nebenwirkungen in Form einer Myelosuppression auf, muss die Infusion ausgesetzt und das große Blutbild wöchentlich überwacht werden, bis bei einer Thrombozytopenie die Thrombozytenzahl auf $\geq 50.000/\mu\text{l}$ zurückgekehrt ist bzw. bis bei einer Neutropenie die Neutrophilenzahl auf $\geq 1.000/\mu\text{l}$ angestiegen ist.

Das große Blutbild sollte während der gesamten Behandlung und vor der Verabreichung jedes Behandlungszyklus überwacht werden. Eine Zytopenie kann eine Verzögerung, Dosisreduktion oder das Absetzen von Lenalidomid und/oder eine Verzögerung oder das Absetzen von Tafasitamab erfordern. 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.

Da während einer Behandlung mit Tafasitamab auch tödlich verlaufende und schwerwiegende Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, auftraten, sollte Patienten mit einer aktiven Infektion Tafasitamab nur verabreicht werden, wenn die Infektion angemessen behandelt und gut kontrolliert ist. Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte sollten angemessen überwacht und darauf hingewiesen werden, ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren, wenn sich Fieber oder andere Hinweise auf eine mögliche Infektion entwickeln.

Patienten mit hoher Tumorlast und hoch proliferativen Tumoren können ein erhöhtes Risiko für ein Tumorsyndrom aufweisen. Entsprechende Maßnahmen/Prophylaxe in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien sollten vor der Behandlung mit Tafasitamab erfolgen und die Patienten während der Behandlung engmaschig überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Generell sollten zur Kontrolle von hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten Dosismodifikationen oder das Aussetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei schweren Nebenwirkungen ist die Behandlung auszusetzen. Bei Patienten, deren Nebenwirkungen abgeklungen sind oder sich in Rückbildung befinden, kann die MINJUVI®-Einnahme wieder begonnen werden und eine schrittweise Erhöhung der Dosis zurück auf die Dosis, die vor dem Auftreten der Nebenwirkung gegeben wurde, erwogen werden, sofern dies klinisch angemessen erscheint