

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

*Tafasitamab (MINJUVI®)*

Incyte Biosciences Germany GmbH

**Modul 3 A**

*Erwachsene Patienten mit vorbehandeltem follikulärem  
Lymphom*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<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 .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	89

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	90
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	91

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation .....	17
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach Lugano.....	18
Tabelle 3-3: FLIPI Einteilung zur Bestimmung der Risikogruppe .....	20
Tabelle 3-4: Prävalenz von Patienten mit follikulärem Lymphom in Deutschland.....	33
Tabelle 3-5: Inzidenz von Patienten mit follikulärem Lymphom in Deutschland.....	34
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten in den Zielpopulationen.....	39
Tabelle 3-8: Prognose der Fallzahlen für Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit follikulärem Lymphom der Jahre 2025 bis 2030 .....	41
Tabelle 3-9: Prognose der Fallzahlen für Patienten in den Zielpopulationen in der GKV der Jahre 2025 bis 2030.....	42
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	59
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	60
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	61
Tabelle 3-18: Dosisanpassungen im Fall von Nebenwirkungen.....	66
Tabelle 3-19: Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid in der klinischen Studie MOR208C203 (L-MIND) erhielten.....	74
Tabelle 3-20: Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL, die Tafasitamab in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid in INCMOR 0208-301 (inMIND) erhielten .....	75
Tabelle 3-21: Liste der bedeutsamen Risiken und fehlenden Informationen.....	82
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	82

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 88

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ..... 91

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Therapieschema für r/r FL-Patienten .....	23
Abbildung 2: Herleitung der Zielpopulation von Tafasitamab im vorliegenden Anwendungsgebiet. ....	36

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	engl. anti-drug antibody, Anti-Arzneimittel-Antikörper
ADCC	engl. antibody-dependent cellular cytotoxicity, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität
ADCP	engl. antibody-dependent cellular phagocytosis, antikörperabhängige zelluläre Phagozytose
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
BCL	engl. B-cell lymphoma, B-Zell-Lymphom
BTK	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
CD	engl. cluster of differentiation
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Predniso(lo)n
CRS	engl. cytokine release syndrome, Zytokinfreisetzungssyndrom
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin und Predniso(lo)n
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	engl. diffuse large B-cell lymphoma, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DLH	Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
EPAR	engl. European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers 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
Fc	engl. crystallisable fragment, Kristallisierbares Fragment
FDG	Fluorodeoxyglucose
FL	Follikuläres Lymphom

FLBL	engl. follicular large B-cell lymphoma, großzelliges FL
FLIPI	engl. Follicular Lymphoma International Prognostic Index, internationaler Prognoseindex für folliculäre Lymphome
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren
GELF	franz. Groupe d' Etudes des Lymphomes Folliculaires
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
HADS	engl. Hospital Anxiety and Depression Scale
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HTLV-1	Humanes T-Zell-Lymphotropes Virus Typ I
ICANS	engl. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
Ig	Immunglobulin
IPAM	Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik
IU	International Unit
JC-Virus	John-Cunningham-Virus
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktat Dehydrogenase
NHL	non-Hodgkin Lymphom
ODD	engl. Orphan Drug Designation, Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	engl. progression-free survival, progressionsfreies Überleben
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase p110 $\delta$
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
POD24	engl. progression of disease within 24 months, Progress innerhalb der ersten 24 Monate

R	Rituximab
r/r	rezidiert/refraktär
R <sup>2</sup>	Rituximab und Lenalidomid
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Predniso(lo)n
RCT	engl. randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
R-CVP	Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin und Predniso(lo)n
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TEAE	engl. treatment-emergent adverse event, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis
TTNT	engl. time to next treatment, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
WHO	engl. World Health Organization
WPAI	engl. work productivity and activity impairment
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 GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

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

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

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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

### **3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Tafasitamab ist 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 indiziert (1). Bei Tafasitamab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Der Orphan-Drug-Status von Tafasitamab ist seit dem 15. Januar 2015 (EU/3/14/1424), gemäß der Verordnung [EG] Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, zur Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (engl. diffuse

large B-cell lymphoma, DLBCL) anerkannt (2, 3). 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) (4, 5).

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 (2, 6). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch für die Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Eine zVT muss dabei nicht aufgeführt werden (6). Die Zulassung im betreffenden Anwendungsgebiet und die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier beruht auf der internationalen, multizentrischen doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten (engl. randomized controlled trial, RCT) Phase-III-Studie inMIND (INCMOR 0208-301).

### 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).*

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Tafasitamab (MINJUVI®) hat am 14. Februar 2025 stattgefunden (Beratungsanforderung 2024-B-302) (7).

Der G-BA hat dabei für das hier 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.

Diese Teilpopulationen werden im vorliegenden Dossier entsprechend getrennt dargestellt (siehe Modul 4).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl*

*der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Beratungsgespräch vom 14. Februar 2025 (Beratungsanforderung 2024-B-302) wurde unter anderem die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie thematisiert (7). Bei Tafasitamab handelt es sich um ein Medikament mit Orphan-Drug-Status (4). Daher wird auf die Darstellung einer zVT im hier vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung verzichtet (2, 6).

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

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

Die Informationsbeschaffung erfolgte durch ausgewählte Sekundärliteratur und ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Informationen wurden gemäß der Niederschrift (Beratungsanforderung 2024-B-302 am 14.02.2025) zitiert. Die Angaben zu den Anwendungsgebieten und Zulassung wurden der aktuell gültigen Produktinformation von MINJUVI<sup>®</sup> entnommen (1, 7).

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

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.2 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EMA. MINJUVI: EPAR - Produktinformation (nicht veröffentlicht) 2025 [updated 05.01.2026. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_de.pdf).
2. Europäisches Parlament. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 1999.
3. EMA. EU/3/14/1424 - orphan designation for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. 2025.
4. EMA. EU/3/25/3027 - orphan designation for treatment of follicular lymphoma. 2025.
5. EMA. EMA/OD/0000264721 - Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of type II variation of a designated orphan medicinal product. 2025.
6. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 2025.

7. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-302. 2025.

## 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.*

*Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Das FL 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 (1-3). Beim FL handelt es sich um eine seltene Erkrankung (engl. Orphan Disease) (4). Das FL macht ca. 20 - 35 % der NHL und 70 % der indolenten Lymphome aus (1, 2). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 60 - 65 Jahren, wobei Frauen etwas häufiger erkranken als Männer (2, 5, 6). Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate liegt bei 60 - 80 %, im Median zeigen FL-Patienten ein Gesamtüberleben von 19 Jahren – bei hoher Variabilität der individuellen Krankheitsverläufe. Ein aggressiverer Verlauf (mit Progression des FL innerhalb von 24 Monaten nach der Diagnosestellung) wird bei ca. 20 % der Patienten beobachtet. 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, wie retrospektive und prospektive Analysen veranschaulichen (2, 3, 7, 8). Das FL gilt derzeit als unheilbar. 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 (3, 9). Die potenziell wiederkehrende Natur der Erkrankung kann für die Betroffenen zu einer erheblichen emotionalen Bürde führen.

#### **Ätiologie und Pathogenese des folliculären Lymphoms**

Bei 70 - 95 % der Patienten mit FL kann eine Translokation t(14;18) (q32;q21) nachgewiesen werden, welche zu einer Steigerung der Expression des anti-apoptotischen zellulären Proteins BCL2 (engl. B-cell lymphoma 2) führt, wodurch die physiologischen, apoptotischen Funktionen der Zellen gestört werden. In 5 % der FL-Fälle lässt sich zudem eine BCL6-deregulierende Mutation nachweisen. Bei BCL6 handelt es sich um ein Protein, welches für die Bildung von Keimzentren notwendig ist (2, 5, 10).

## Stadieneinteilung

### *Histologie*

Laut der WHO (engl. World Health Organization) wird das FL basierend auf der Histologie in die klassischen FL (engl. classic FL, cFL; ehemals Grade 1-2 und 3A) und großzelligen FL (engl. follicular large B-cell lymphoma, FLBL; früher Grad 3B) eingeteilt (11, 12). Die Einteilung basiert auf der Anzahl der Zentroblasten (vergrößerte, sich schnell teilende B-Lymphozyten) und Zentrozyten (kleine bis mittelgroße B-Lymphozyten) innerhalb der lymphatischen Follikel des neoplastischen Gewebes (2, 10). Je mehr Zentroblasten im Gewebe vorhanden sind desto höher wurde ehemals der Grad des FL beschrieben. Beim FLBL sind keine Zentrozyten mehr im Gewebe vorhanden. Sie werden zu den aggressiven NHL gezählt. In der Behandlung grenzen sich FLBL entsprechend auch von der Behandlung indolenter Lymphome ab. Bei ca. 2 - 3 % der FL-Patienten kommt es pro Jahr zu histologischen Transformationen, z.B. zu einem DLBCL (13). Das hier vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich nur auf r/r klassische follikuläre Lymphome (1, 2, 5, 10, 14).

### *Klassifikation*

Die Einteilung in Stadien der Erkrankung kann anhand der Ann-Arbor- oder der Lugano-Klassifikation, welche von der Ann-Arbor-Klassifikation abgeleitet wurde, erfolgen (5). Im Stadium I nach Ann-Arbor ist eine einzige Lymphknotenregion oder ein einziger, lokalisierter extranodaler Herd betroffen. Im Stadium II sind zwei oder mehrere Lymphknotenregionen oder ein extranodaler Herd und Lymphknotenregion(en) auf derselben Seite des Zwerchfells betroffen. Wenn mindestens zwei Lymphknotenregionen oder extranodale Herde mit Lymphknotenbeteiligung auf beiden Seiten des Zwerchfells betroffen sind, wird die Erkrankung dem Stadium III zugeordnet. Im Krankheitsstadium IV liegt ein disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten vor (2, 5, 10). Bei vorliegender B-Symptomatik, die sich bei Patienten durch Nachtschweiß, Fieber oder Gewichtsverlust äußert, wird das Stadium durch ein „B“ und bei ausbleibender B-Symptomatik durch ein „A“ ergänzt. In Tabelle 3-1 ist die Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation zusammengefasst (5, 8).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation (8)

Stadium	Kriterien
I	Eine einzige Lymphknotenregion (I/N) ist betroffen oder ein einziger, lokalisierter extranodaler Herd liegt vor (I/E).
II	Zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells sind befallen (II/N) oder ein extranodaler Herd (II/E) liegt vor und einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells sind betroffen (II/N/E).
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E).
IV	Es liegt ein disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten vor.

Die Lugano-Klassifikation wird vor allem angewendet, wenn ein Positronen-Emissions-Tomographie (PET)- oder CT-Scan des Patienten vorhanden ist. Die Durchführung einer Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET ist zwar nicht zugelassen, wird bei der initialen Stadieneinteilung jedoch empfohlen. Ein Lymphknoten gilt als befallen, sobald der längste Durchmesser im CT größer als 1,5 cm ist. Um als befallen eingestuft zu werden, müssen extranodale Läsionen > 1 cm sein. Ebenfalls werden nodulare oder miliare Herde in Milz oder Leber als Befall eingestuft. Eine Beteiligung der Milz gilt dabei ab einem Längsdurchmesser von 13 cm als nachgewiesen. In der Lugano-Klassifikation werden zudem nicht-messbare Läsionen wie beispielsweise ein Darm- oder Hautbefall in der Einstufung eingeschlossen. Die Stadien I und II werden einem limitierten/lokalen Krankheitsstadium zugeordnet, wohingegen die Stadien III und IV zu den fortgeschrittenen Krankheitsstadien gezählt werden (5, 8). Die Stadieneinteilung nach Lugano ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Die Kriterien zur Klassifikation des Erkrankungsstadiums wurden innerhalb der pivotalen Studie inMIND (siehe Modul 4) anhand des Klassifikationssystems nach Lugano vorgenommen (15-17).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach Lugano (5)

Stadium	Befall	Extranodaler (E) Status
<b>Limitiert</b>		
I	Ein Lymphknoten oder eine Gruppe benachbarter Lymphknoten sind betroffen.	Es liegen einzelne extranodale Läsionen ohne Lymphknotenbeteiligung vor.
II	Zwei oder mehr als zwei befallene Lymphknotengruppen auf der gleichen Seite des Zwerchfells sind betroffen.	Es liegt ein Stadium I oder II bezüglich dem nodalen Befall mit begrenzter, zusammenhängender extranodaler Beteiligung vor.
<b>Fortgeschritten (Advanced)</b>		
III	Es sind Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells betroffen. Es liegt ein Befall der Lymphknoten über dem Zwerchfell mit Beteiligung der Milz vor.	Nicht zutreffend
IV	Eine zusätzliche nicht-zusammenhängende extralymphatische Beteiligung liegt vor.	Nicht zutreffend

### Risikofaktoren

Zu den, mit einem erhöhten Risiko an FL zu erkranken, belasteten Berufsgruppen zählen z.B. Lackierer, oder Personengruppen, welche im erhöhten Maße Pestiziden oder Herbiziden ausgesetzt sind (5, 13, 18). Ferner können die Infektion mit Viren wie dem Epstein-Barr-Virus (EBV), dem Humanen T-Zell-Lymphotropen Virus Typ I (HTLV-1) und dem humanen Herpesvirus HHV-8 sowie angeborene oder erworbene Immundefizienz als generelle Risikofaktoren für maligne Erkrankung angesehen werden (6).

### Symptomatik

In frühen Stadien verläuft die Erkrankung bei vielen Patienten asymptomatisch, daher wird ein Großteil der Patienten erst in den späteren Stadien diagnostiziert (5). Gemessen an der Ann-Arbor-Klassifikation befinden sich bei Diagnose weniger als 10 % der Patienten in den Stadien I und II (2, 7). Zu den auftretenden Symptomen zählen eine zum Teil schmerzlose, neu auftretende Vergrößerung der Lymphknoten, die wiederum funktionelle Störungen nach sich ziehen kann. Einige Patienten zeigen außerdem sogenannte B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber oder Gewichtsverlust) oder weisen extralymphatische Infiltrate z.B. im Gastrointestinaltrakt oder Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Bereich auf. Seltener kommt es zu einer Beeinträchtigung der Blutneubildung (Hämatopoese). Diese kann beispielsweise zu einer Anämie mit einhergehender Müdigkeit und Abgeschlagenheit oder seltener auch zu Thrombozytopenien mit Blutungen führen (5, 8).

## Diagnostik

Die Diagnose sollte möglichst auf Basis einer Lymphknotenexstirpation oder, falls schwer zugängliche Bereiche, mittels großzügiger Lymphknotenbiopsie, jeweils gefolgt von histologischer und immunhistochemischer Untersuchungen der Gewebeproben erfolgen (5, 8). Bei der Erstuntersuchung werden außerdem eine Analyse des Blutbildes und eine Knochenmarkspunktion zur Analyse der Knochenmarkzytologie und Knochenmarkhistologie durchgeführt. Um das Krankheitsstadium und den Therapiebedarf der Patienten zu evaluieren, werden ggf. weitergehende Untersuchungen durchgeführt. Dazu zählen Anamnese, klinische Untersuchungen einschließlich der Abfrage von B-Symptomen, sowie die Kontrolle von Laborwerten (5, 8).

Besonders die Erfassung etwaiger Lymphom-assoziiertes Symptome ist entscheidend, um zwischen einem abwartenden Vorgehen („watch & wait“) und einer Therapieindikation im fortgeschrittenen Stadium abzuwägen. In den fortgeschrittenen Stadien (III & IV) ohne klinische Symptomatik ist „watch & wait“ indiziert. Eine Therapie wird erst dann eingeleitet, wenn krankheitsassoziierte Symptome auftreten, wie z. B. B-Symptome, hämatopoetische Insuffizienz, eine rasche Lymphom-Progression, Organkompression oder etwaige damit einhergehende funktionelle Störungen. Aus diesem Vorgehen heraus ergibt sich beim FL die besondere Relevanz (vergleichsweise gegenüber aggressiveren Malignitäten) des Endpunkts „Zeit bis zur nächsten Therapie“. Die GELF-Kriterien können unterstützend zur Evaluation der Therapiebedürftigkeit hinzugezogen werden (5, 8, 19).

## Prognose

Die Prognose bzw. der mögliche Krankheitsverlauf der Patienten kann anhand der Kriterien des internationalen prognostischen Index für folliculäre Lymphome (FLIPI) abgeschätzt werden (5). Jedes zutreffende Kriterium erhöht die Gesamtpunktzahl, aus der sich die Einteilung in die entsprechende Risikogruppe ergibt. Zu den Kriterien zählen:

- das Alter der Patienten ist > 60 Jahre,
- die Serumkonzentration der Laktat Dehydrogenase (LDH) liegt über dem Normalbereich,
- der Hämoglobinwert < 12,0 g/dL,
- es liegt ein Ann-Arbor-Stadium III oder IV vor und
- die Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen ist > 4.

Sind alle Kriterien erfüllt, ergibt sich die maximale Gesamtpunktzahl von 5 Punkten. In der Tabelle 3-3 sind die Summen der Risikofaktoren (Gesamtpunktzahlen) und die jeweils zugehörigen Risikogruppen dargestellt (5).

Tabelle 3-3: FLIPI Einteilung zur Bestimmung der Risikogruppe (5)

Gesamtpunktzahl	Risiko des Rezidivs
0 bis 1	Geringes Risiko
2	Intermediäres Risiko
3 oder höher	Hohes Risiko

Der prognostische FLIPI-Index sollte gemäß der Onkopedia- und S3-Leitlinie jedoch nicht zur Therapiesteuerung verwendet werden, da er lediglich der Risikoeinschätzung dient (5, 8). Neben dem FLIPI sind auch der positive PET-Befund am Ende der Behandlung und das gesamte metabolische Tumolvolumen relevante Parameter zur prognostischen Einschätzung der Erkrankung (20). Das Auftreten einer B-Symptomatik hat keinen Einfluss auf die Prognose des Patienten (13).

Beim FL spielt außerdem der Zeitpunkt des ersten auftretenden Progresses oder Rezidivs nach der Erstlinientherapie eine entscheidende prognostische Rolle (20). Etwa 20 % der Patienten sind nach einer Erstbehandlung mit einer Immunchemotherapie von einem Progress innerhalb der ersten 24 Monate (POD24, engl. progression of disease within 24 months) betroffen (13, 21). Im Kontrast dazu wird das Ausbleiben eines Rezidivs, Progresses oder dem Tod innerhalb von 24 Monaten nach Erstlinientherapie als non-POD24 bezeichnet. Eine kurze Zeitspanne bis zum nächsten Progress ist häufig mit einer hohen Tumorlast vor Beginn der jeweiligen Therapie assoziiert (6). Nachweislich stellt ein früher Progress einen unabhängigen Prognose-Faktor für eine unterdurchschnittliche Gesamtüberlebenszeit dar (21, 22). Ebenso wirkt sich eine anti-CD20-Antikörper-refraktäre Erkrankung schlecht auf die Prognose betroffener Patienten aus (23). Anti-CD20-Antikörper-Refraktärität ist dabei definiert als ein nicht Ansprechen auf, bzw. eine Progression innerhalb von sechs Monaten nach einer anti-CD20-Antikörper-haltigen Therapie. Daher beeinflusst sowohl die verwendete Therapiemodalität als auch der Zeitpunkt des Progresses, bzw. Rezidivs auf diese, häufig auch die Auswahl des darauffolgenden Behandlungsansatzes (siehe Abschnitt 3.2.2) (20).

Im Unterschied zu anderen hämatologischen Neoplasien wird bei fortgeschrittenen indolenten Lymphomen, wie dem FL, nur dann eine Therapie initiiert, wenn auch eine Therapiebedürftigkeit besteht (5, 8, 19, 24). Bis zu diesem Zeitpunkt gilt das Prinzip „watch & wait“ (siehe Abschnitt zu Diagnostik). Auch bei einem auftretenden Progress bzw. Rezidiv des FLs wird erst bei Therapiebedürftigkeit eine neue Therapie initiiert. Eine Therapiebedürftigkeit war in der pivotalen Studie inMIND unter Berücksichtigung der GELF-Kriterien ein Einschlusskriterium (16).

### Charakterisierung der Zielpopulation

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet zwei Teilpopulationen bestimmt (siehe Abschnitt 3.1.2):

- 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.

Rezidierte bzw. refraktäre Patienten im Anwendungsgebiet von Tafasitamab haben einen großen therapeutischen Bedarf an verträglichen Behandlungsoptionen, mit denen die Zeit zur nächsten Progression und vor allem die Zeit bis zur nächsten notwendigen Therapielinie maßgeblich verlängert werden kann. Analysen der Versorgungsrealität zeigen einen deutlichen Abfall des progressionsfreien- und des Gesamtüberlebens direkt ab der zweiten und mit jeder weiteren Therapielinie (3, 9). So stellen vor allem die (wiederholten) Progressionen bzw. Rezidive der Erkrankung für die Patienten eine erhebliche emotionale Last dar, da sie mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose und häufig auch der Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie und deren (potenziell kumulativen) Nebenwirkungen einhergehen (25, 26). Daher gehören das progressionsfreie Überleben (PFS) und die damit verlängerte Zeit bis zur nächsten Therapie, neben der Verträglichkeit, zu den wichtigsten Parametern und Endpunkten für Patienten und Behandler (für weitere Ausführungen zur jeweiligen Patientenrelevanz, siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2.2). In der Studie inMIND konnte durch die Hinzunahme von Tafasitamab sowohl bei Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie als auch bei Patienten, die schon zwei oder mehr Therapielinien durchlaufen haben, eine signifikante Verlängerung des PFS und eine Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapielinie erreicht werden, bei einer ähnlichen Verträglichkeit im Vergleich zum Placebo-Arm (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3). Das galt ebenfalls für die prognostisch schlechteren Subgruppen der Patienten mit anti-CD20-Antikörper-refraktärer- und/oder frühprogredienter (POD24) Erkrankungssituation (17, 27, 28). Entsprechend dieser Subgruppenanalysen ist Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab für therapiebedürftige Patienten (ab der zweiten Therapielinie) unabhängig von der Tiefe und der Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie geeignet (27-29). Mit der Kombinationstherapie können gleichermaßen die Oberflächenantigene CD19 und CD20 adressiert werden (siehe Modul 2).

Insgesamt ist die Kombinationstherapie mit Tafasitamab sowohl für Patienten im Frührezidiv als auch im Spätrezidiv, die schon mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben und wiederholt therapiebedürftig sind, geeignet und wird bereits in der Onkopedia- und der ESMO-Leitlinie als Bestandteil der Standardtherapien zur Behandlung des r/r FL empfohlen (8, 30).

### 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.*

*Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

#### **Derzeitiger Versorgungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet**

Immuntherapien, welche die natürlichen Abwehrmechanismen des Immunsystems in die Bekämpfung der malignen Zellen einbeziehen, gewinnen seit Jahren an Relevanz in der Behandlung des FL. Mit dem Ziel die Behandlung des FL langfristig zu optimieren, wurden therapeutische Angriffsziele auf der Zelloberfläche und pivotale Komponenten innerhalb intrazellulärer Signalwege, bzw. in der Tumormikroumgebung identifiziert und entsprechende Ansätze befinden sich in stetiger klinischer Weiterentwicklung (2, 5, 31).

#### ***Therapie in der Erstlinie***

Bei Patienten, welche in den Stadien I oder II diagnostiziert werden können, kann bei Therapiebedürftigkeit eine lokale Bestrahlungstherapie durchgeführt werden, idealerweise in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper (8). Für symptomatische Patienten mit FL im Stadium III oder IV in medizinisch gutem Zustand ist eine Immunchemotherapie unter Verwendung eines anti-CD20-Antikörpers der aktuell gültige therapeutische Standard (8). Als Chemotherapien stehen z.B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Predniso(lo)n (CHOP), Bendamustin oder Cyclophosphamid, Vincristin und Predniso(lo)n (CVP) zur Verfügung (2, 5, 8, 30, 31). Bei Ansprechen der Patienten auf die Immunchemotherapie sollte eine Rituximab- oder Obinutuzumab-Erhaltungstherapie angewendet werden (8).

#### ***Therapie im Rezidiv***

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. Progression des FL (32, 33). Darauf folgend durchlaufen diese Patienten in der Regel auch weitere Therapielinien (2, 3, 7, 13, 19, 34). Vor Beginn einer neuen Therapie sollte eine sekundäre Transformation des FL zu einem aggressiven Lymphom mittels einer Lymphknotenexstirpation oder Lymphknotenbiopsie ausgeschlossen werden (5, 8). Das Therapieschema für Patienten im Rezidiv ist in Abbildung 1 dargestellt.

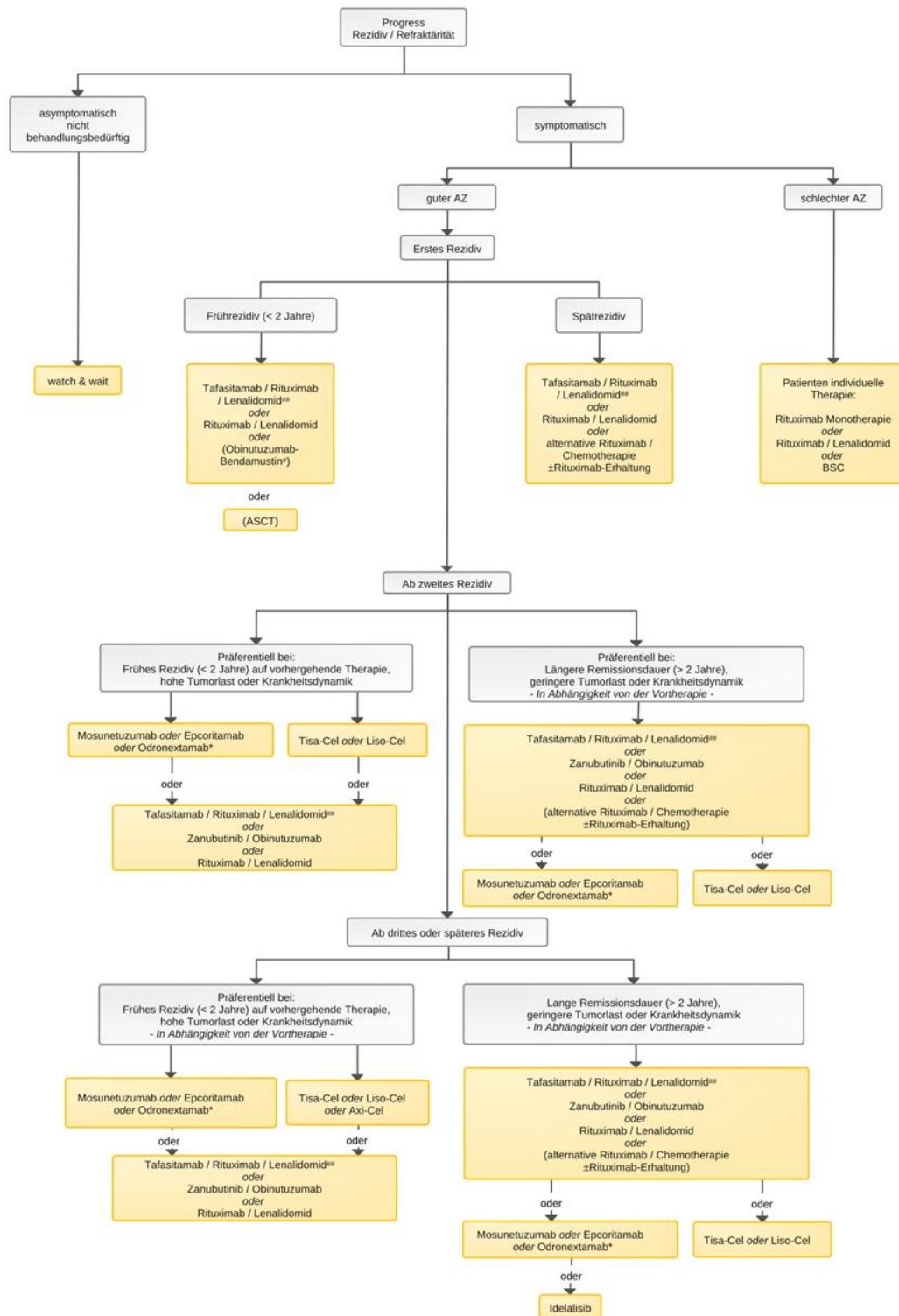


Abbildung 1: Therapieschema für r/r FL-Patienten gemäß den Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie vom Juli 2025 (unter Schirmherrschaft mehrerer Fachgesellschaften, einschließlich DGHO) (8). Legende: \* derzeit nur in Deutschland verfügbar; # bei Rituximab Refraktärität, nur bei Chemotherapie-freier Erstlinientherapie; ## zum Stand der Leitlinie lag noch keine Zulassung vor (Zulassung am 15.12.2025 erfolgt).

*Therapie in der Zweitlinie/Im ersten Rezidiv*

Ähnlich der Verfahrensweise in der ersten Therapielinie wird nur bei symptomatischen Patienten – bei Vorliegen mindestens eines GELF-Kriteriums – mit einer Therapie begonnen (5, 8, 19, 24). Daraus ergibt sich auch der beim FL (vergleichsweise gegenüber anderen Malignitäten) höhere Stellenwert des Endpunkts „Zeit bis zur nächsten Therapie“ für Behandler und Patienten.

Die Kombinationstherapie aus dem Immunmodulator Lenalidomid und CD20-gerichtetem Antikörper Rituximab (R<sup>2</sup>) hat sich seit der EMA-Zulassung im Jahr 2019 als wirksame und gut tolerierbare Therapieoption etabliert (5, 8, 35, 36). Diese Chemotherapie-freie Kombination kann entsprechend der Onkopedia-Leitlinie unabhängig vom Allgemeinzustand, sowie bei Patienten mit Früh- als auch mit Spätrezidiv angewendet werden, wenngleich die prognostisch schlechtere Subgruppe der Patienten mit Rituximab-refraktärer Erkrankung in der pivotalen Studie AUGMENT nicht repräsentiert war (8, 23, 36). Bisher galt das R<sup>2</sup>-Regime als die bevorzugte Standardtherapie in der Zweitlinie.

In der Phase-III-Studie inMIND konnte durch die Hinzunahme von Tafasitamab zum R<sup>2</sup>-Regime das PFS gegenüber Placebo + R<sup>2</sup> signifikant verlängert werden (27). Auch die, beim FL besonders relevante, Zeit bis zur nächsten Therapie wurde nach Tafasitamab deutlich verlängert. Wobei sich das Nebenwirkungsprofil von Tafasitamab + R<sup>2</sup> ähnlich zu dem des Placebo + R<sup>2</sup> Arms darstellte. Im Gegensatz zur Studie AUGMENT wurden in der Studie inMIND auch Patienten mit Rituximab- bzw. anti-CD20-Antikörper-refraktärer Erkrankung eingeschlossen. Auch in dieser Hochrisiko-Subgruppe bestätigte sich der Wirksamkeitsvorteil von Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber dem Kontrollarm (27, 28). Damit wurde zudem eine Evidenzlücke bezüglich der anti-CD20-Antikörper-refraktären FL-Subgruppe in zweiter Therapielinie geschlossen. Die Kombinationstherapie Tafasitamab + R<sup>2</sup> wird daher bereits als eine der neuen Standardtherapien bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand im Früh- und im Spätrezidiv empfohlen (8, 29).

Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand können im ersten Rezidiv neben der Kombination aus R<sup>2</sup> in Einzelfällen auch mit einer Rituximab-Monotherapie behandelt werden. Welche Therapie geeignet ist, wird patientenindividuell entschieden (8).

Die Immunchemotherapie ist auch in der zweiten Therapielinie bei Patienten in gutem Allgemeinzustand noch Teil des Behandlungsstandards. Allerdings ist ihre Bedeutung bei Patienten mit r/r FL laut der Leitlinien-Autoren durch die Zulassung von wirksamen und Chemotherapie-freien Therapieoptionen deutlich rückläufig (8). Sie kann beispielsweise bei einem späten Rezidiv ( $\geq 5$  Jahre nach Therapieende der ersten Immunchemotherapie) erneut erwogen werden oder bei der Chemotherapie-naiven Subgruppe von Patienten mit frühem Rezidiv nach Strahlentherapie (+/- Rituximab) Anwendung finden. Die Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin (+/- Obinutuzumab-Erhaltungstherapie) ist für Rituximab-refraktäre Erkrankungssituationen zugelassen (14, 37), in den Leitlinien wird die Kombination allerdings nur nach Chemotherapie-freier Initialbehandlung empfohlen (8). Zudem wird derzeit diskutiert, eine Bendamustin-haltige Therapie nicht kurz vor der Durchführung von

Immuntherapien zu applizieren, da es möglicherweise durch die T-Zelltoxizität des Bendamustins zu einer Abschwächung der Wirksamkeit von Immuntherapien wie z.B. CAR-T-Zellen kommen könnte (8, 38). Wird eine Kombination aus Chemotherapie und Rituximab angewendet, kann die Therapie mit oder ohne eine nachträglichen Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt werden (8).

Die Onkopedia-Leitlinie vom Juli 2025 beschreibt die Bedeutung der autologen Stammzelltransplantation (ASZT) als sehr nachrangig, weil in erster Linie Daten aus retrospektiven Analysen vorliegen (8, 39, 40). Zudem wurde in einer prospektiven Studie gezeigt, dass eine Konsolidierung mit ASZT keinen Vorteil gegenüber einer Radioimmuntherapie bietet (41). Jedoch unterstreicht auch diese Studie die schlechte Datenlage, da der dabei verwendete Komparator Ibritumomab-Tiuxetan mittlerweile fast nicht mehr eingesetzt wird.

#### *Therapie ab der Drittlinie/Ab dem zweiten Rezidiv*

Auch im zweiten oder späteren Rezidiv kann eine Behandlung mit R<sup>2</sup> erfolgen. Durch Hinzunahme von Tafasitamab zu R<sup>2</sup> wird eine weitere Verbesserung des PFS bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil der Patienten gegenüber R<sup>2</sup> erreicht. Die Kombination von Tafasitamab + R<sup>2</sup> wird daher als eine der neuen Standardtherapien auch für Patienten im zweiten Rezidiv oder später empfohlen (8). Eine Rituximab-Monotherapie kann für ältere Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und Komorbiditäten im Rezidiv angewendet werden. Jedoch verliert diese Therapie mit jedem weiteren Rezidiv aufgrund der vergleichsweise schlechten Wirksamkeit gegenüber anderen Therapieoptionen an Bedeutung und wird daher in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie ab der Drittlinie nicht mehr explizit aufgeführt (8).

Ab dem zweiten Rezidiv können Patienten mit einer Therapie aus bispezifischen anti-CD20xCD3-Antikörpern wie Epcoritamab, Mosunetuzumab oder Odronextamab behandelt werden (42-44). Insbesondere für schwer vorbehandelte Patienten sind dies effektive Therapieoptionen mit guter Verträglichkeit und sehr guter Wirksamkeit. Alle drei Antikörper, Epcoritamab, Mosunetuzumab und Odronextamab weisen eine ähnliche Wirksamkeit und ein ähnliches Nebenwirkungsprofil auf (8, 42-44).

Ab der dritten Therapielinie können Patienten mit r/r FL auch mit CD19-adressierenden CAR-T-Zelltherapien behandelt werden. Bei einer CAR-T-Zelltherapie handelt es sich um eine autologe Immunzelltherapie, die sich als effektive Therapieoptionen ab dem zweiten Rezidiv etabliert hat. Die CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel sind ab dem zweiten Rezidiv anwendbar, während Axicabtagen-Ciloleucel ab der vierten Therapielinie zugelassen ist (45-47).

Die Anwendung von Immunchemotherapie ist in den höheren Therapielinien prinzipiell weiterhin möglich, wird jedoch gegenüber anderen Therapieoptionen laut Leitlinie geringer gewichtet (5, 8). Wie schon in der zweiten Therapielinie ist der Einsatz jedoch abhängig von vorherig durchgeführten Therapien und dem Ansprechen der Patienten auf diese. Ebenfalls gilt weiterhin, dass die Häufigkeit der Verwendung bei Patienten mit r/r FL durch die Zulassung

von wirksamen und Chemotherapie-freien Therapieoptionen stark zurück gegangen ist (8). Bei wiederholter Verwendung vom Chemotherapie-haltigen Therapieregimen ist darüber hinaus auch das Risiko kumulativer Therapie-assoziiertes Toxizitäten zu beachten (25, 26).

In späteren Rezidiven und bei kurzer Remissionsdauer kann in Einzelfällen für jüngere Patienten mit gutem Allgemeinzustand eine ASZT erwogen werden. Dies kann insbesondere nach einer fehlgeschlagenen Therapie mit bispezifischen Antikörpern oder einer CAR-T-Zelltherapie eine weitere Option sein (8).

Abseits der Adressierung von B-Lymphozyten-spezifischen Oberflächenantigenen gibt es ab der dritten Therapielinie auch Therapieoptionen, welche wichtige intrazelluläre Signalwege blockieren, die beispielsweise an der Proliferation der Zelle beteiligt sind (31, 48). Ab der dritten Therapielinie ist der BTK-Inhibitor Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von FL-Patienten zugelassen (48, 49). Die Phosphatidylinositol-3-Kinase p110 $\delta$  (PI3K)-Inhibitor Idelasib und das in Deutschland mittlerweile nicht mehr verfügbare Duvelisib haben aufgrund von Toxizitäten kaum noch Relevanz in der FL-Therapie (8).

### ***Limitationen der derzeit verfügbaren Therapieoptionen***

#### *Immunchemotherapien*

In der ersten Therapielinie wird die Immunchemotherapie als Behandlungsstandard für medizinisch fitte Patienten, die eine systemische Behandlung benötigen, angesehen (5, 8). In der Rezidiv-Therapie ist ihr Stellenwert jedoch stark rückläufig (8). Immunchemotherapien können mit nur langsam abklingenden bis hin zu irreversiblen Nebenwirkungen einhergehen (z.B. Vincristin-induzierte Polyneuropathie im CHOP oder CVP-Regime) (50). Manche Regime enthalten Chemo-Komponenten, die aufgrund ihrer kumulativen Toxizität nicht beliebig oft wiederholt werden können (z.B. Anthrazykline im CHOP-Regime). Versorgungsanalysen, die sich auf die Zeit vor der Zulassung innovativer und Chemotherapie-freier Rezidiv-Regime beziehen, zeigen, dass die Rezidiv-freie Zeit bei wiederholtem Einsatz von Immunchemotherapien bereits ab der zweiten und mit jeder weiteren Therapielinie deutlich abfällt (34). Daher empfehlen nun auch die aktualisierten Leitlinien bereits im ersten Rezidiv (< 5 Jahre nach Erstlinientherapie) einen Wechsel zu einem Chemotherapie-freien Wirkprinzip (8).

In der Behandlung mit Bendamustin zählen beispielsweise (opportunistische) Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu den sehr häufig auftretenden Nebenwirkungen, die alle Schweregrade bis hin zu Sepsis und Tod aufweisen können (8, 51). Die hämatotoxische Wirkung von Bendamustin kann darüber hinaus zu einer langanhaltenden Suppression der T-Zellfunktion führen. Diese, zum Teil erhebliche, Reduktion der T-Zell-Fitness kann mit hoher Wahrscheinlichkeit, abgeleitet aus Erkenntnissen bei aggressiven Lymphomen, die Anwendung und/oder Wirkung von CAR-T-Zelltherapien oder bispezifischen Antikörpern in folgenden Therapielinien negativ beeinträchtigen (8, 52). Aus diesem Grund sollte eine Bendamustin-haltige-Therapie bei Risikopatienten (z.B. Frührezidiv) vermieden werden (8). Die Behandlung mit CHOP geht für die meisten Patienten mit einem Risiko für Kardio- und Neurotoxizität, Infektionen und Haarverlust einher. Zwar kann der Einsatz einer Anthrazyklin-

haltigen Chemotherapie wie CHOP in späteren Therapielinien weiterhin erwogen werden, jedoch muss dabei die kumulative Anthrazyklin-Toxizität im Kontext vorheriger Therapien beachtet werden. Eine Therapie mit CVP zeigt gegenüber CHOP und Bendamustin eine geringere Effektivität und geht daher mit einem erhöhten Risiko für die Progression des Lymphoms und ggf. auch der Notwendigkeit einer weiteren Behandlung einher (5, 8).

#### *Rituximab-Monotherapie*

Eine Rituximab-Monotherapie wird für Patienten im ersten Rezidiv bei schlechtem Allgemeinzustand empfohlen. Bei Patienten ab dem zweiten Rezidiv spielt die Anwendung einer Rituximab-Monotherapie aufgrund der geringeren Wirksamkeit nach multiplen Vortherapien keine größere Rolle mehr (8). Im Vergleich zur Therapie mit Rituximab in Kombination mit Lenalidomid geht eine Rituximab-Monotherapie mit einem geringeren PFS einher (36). Daher sollten die effektiveren Therapieoptionen, sofern möglich und durchführbar, bevorzugt werden (5, 53).

#### *Bispezifische Antikörper*

Therapien mit bispezifischen Antikörpern können bei Patienten zur Überaktivierung des Immunsystems führen. Als Folge kann beispielsweise ein Zytokinfreisetzungssyndrom (engl. cytokine release syndrome, CRS) und/oder sehr selten auch ein Immuneffektorzellen-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (engl. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) auftreten (8). Beinahe die Hälfte der mit Mosunetuzumab und Epcoritamab behandelten Patienten waren von einem CRS betroffen, meist Grad 1 oder 2 und vornehmlich in den initialen Behandlungszyklen (8, 43, 54). Ein CRS kann für die Patienten mit Symptomen wie Fieber, Fatigue, Appetitlosigkeit, Myalgien, Arthralgien, Übelkeit, Erbrechen oder Kopfschmerzen einhergehen. Weitere relevante Nebenwirkungen von bispezifischen Antikörpern sind teilweise lang andauernde Neutropenien (8, 33). Während die Therapiedauer von Mosunetuzumab zeitlich auf maximal ein Jahr begrenzt ist, werden Epcoritamab und Odronextamab in der Regel als Dauertherapie eingesetzt (8). Initial oder später auftretende Neutropenien können je nach Schweregrad mit vielfältigen Auswirkungen und Symptomatiken verbunden sein, wie beispielsweise Schleimhautentzündungen, Schüttelfrost, Fieber bis hin zu Sepsis und Tod. Dazu kommt eine erhöhte Infektanfälligkeit, die mit spezifischeren Symptomen (z.B. Atemwegssymptomatik bei Pneumonie) und Einschränkungen (z.B. Selbst-Isolierung) verbunden sein kann. Unter Epcoritamab traten bei 2,8 % der Patienten tödliche Infektionen durch COVID-19 oder COVID-19-Pneumonie auf (Grad 5), während unter Odronextamab 3,8 % Infektionen verzeichnet wurden, die innerhalb von 90 Tagen zum Tod führten (42, 43). Tritt bei wiederkehrenden Infekten zudem eine Hypogammaglobulinämie (IgG < 400mg/dl) auf, sollte eine Immunglobulinsubstitution in Betracht gezogen werden (8).

#### *CAR-T-Zelltherapie*

Die Bereitstellung einer CAR-T-Zelltherapie stellt einen aufwändigen Prozess dar und die Behandlung selbst darf nur in ausgewiesenen Behandlungszentren erfolgen (55). Nach der Apherese nimmt der Herstellungsprozess der gebrauchsfertigen Infusionslösung mit den modifizierten CAR-T-Zellen ca. zwei bis vier Wochen in Anspruch und ist damit für die Patienten nicht direkt nach der Verordnung verfügbar. Durch die lange Herstellungszeit kann

eine Überbrückungstherapie notwendig sein, um die Krankheit in der Wartezeit zu stabilisieren. Des Weiteren geht der eigentlichen Infusionstherapie mit den CAR-T-Zellen eine 3- bis 4-tägige Chemotherapie voraus. Abseits der eigentlichen CAR-T-Zellinfusion kann es durch die Überbrückungs- und notwendige Vortherapie zu medikamentös bedingten Kontraindikationen kommen, welche mit schweren Nebenwirkungen einher gehen können (45-47, 55).

Ähnlich wie bei der Behandlung mit bispezifischen Antikörpern kann auch eine CAR-T-Zelltherapie zu einer Überaktivierung des Immunsystems führen, welche ein CRS oder ICANS auslösen kann (33, 56). Unter Tisagenlecleucel wurde bei 4,1 % der Patienten ein ICANS beobachtet (57). Unter Axicabtagen-Ciloleucel traten ein ICANS gar bei 56 % der Patienten auf, bei 15 % der behandelten Patienten handelte es sich dabei um ein schweres Ereignis. Das klinische Bild des ICANS ist sehr heterogen und reicht von milden neurologischen Symptomen bis hin zu einem fulminanten, rasch progredienten und therapieresistenten zerebralen Ödem mit potenziell letalem Verlauf. Die Behandlung des CRS und ICANS kann für die Patienten je nach Schweregrad mit einem stationären Krankenhausaufenthalt verbunden sein (57). Ein CRS wurde im Falle von Tisagenlecleucel bei nahezu der Hälfte der Patienten (49 %) beobachtet (57). Bei Axicabtagen-Ciloleucel lag die Rate sogar noch höher (78 %), davon 6 % schwere Ereignisse (57). Eine weitere bekannte Nebenwirkung bei einer CAR-T-Zelltherapie ist die Entwicklung von teilweise lang andauernden Neutropenien (siehe bispezifische Antikörper) (8, 45-47). Um das Ausmaß und die Schwere einer Hämatoxizität abzuschätzen, werden Risiko-Scores wie der HÄMATO-TOX-Score angewendet (58). Mit nur wenigen Risikofaktoren können Patienten dabei bereits einen Hochrisikobereich erreichen. Jedoch sind bei solchen Komplikationen im Falle von CAR-T-Zelltherapien keine Dosisreduktionen oder Therapieverzögerungen möglich.

Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen dieser Zelltherapien hängt die Wahl des Therapieregimes stark von der jeweiligen Einrichtung und der entsprechenden Erfahrung im Management solcher Ereignisse ab (59). Dadurch ist die Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien auf spezialisierte Zentren beschränkt, was für einige Patienten durch den notwendigen Reiseaufwand eine logistische Hürde darstellt und so die Anwendung limitiert.

### *BTK-Inhibitor*

Die Behandlung mit dem BTK-Inhibitor Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist eine vergleichsweise verträgliche Therapieoption. Zanubrutinib wird als Dauertherapie angewendet (60). Zu den aufgetretenen Nebenwirkungen zählen teilweise auch schweren Neutropenien, Thrombopenien oder Infektionen. Neutropenien des Grades 3 oder 4 traten beispielsweise fast einem Drittel der Patienten auf (8). Zudem muss grundsätzlich bei der Verwendung von BTK-Inhibitoren an das Risiko von Kardiotoxizität und erhöhter Blutungsneigung gedacht werden, auch Hypertonie, Diarrhoe und Hautveränderungen können in seltenen Fällen auftreten (48).

### **Therapeutischer Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet**

Aufgrund der Heterogenität des FL können die Erkrankungsverläufe bei jedem Patienten sehr unterschiedlich ausfallen, vor allem im Rezidiv. Nachdem die meisten Patienten zunächst gut

auf eine initiale Therapie ansprechen, tritt bei etwa 15 - 20 % der Patienten ein frühes Rezidiv (POD24) auf. Dies geht zum Teil mit der Refraktärität gegen eine oder mehrere Substanzen der Erstlinie (anti-CD20-Antikörper und/oder Chemotherapie) einher und ist mit einer schlechten Prognose für die Betroffenen verbunden. Viele Patienten durchlaufen aufgrund des rezidivierenden Erkrankungs-Charakters des FL mehrere Therapielinien (2, 7, 13, 19). Jede weitere Therapielinie bringt neue oder ggf. auch kumulative Nebenwirkungen, sowie Einschränkungen des alltäglichen Lebens mit sich (25, 26). Ebenso verkürzen sich in der Regel die Ansprechdauern mit jeder weiteren Therapielinie (3, 9, 34).

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 (1, 61). Patienten, die sich in einem rezidivierenden Krankheitsstatus befinden, weisen beispielsweise schlechtere Angst- und Depressionswerte auf als Patienten, die neu diagnostiziert wurden. Ein ähnliches Verhältnis ergibt sich, wenn die Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund der Gesundheit der beiden Patientengruppen über die WPAI-Skala verglichen wird: Patienten mit rezidivierendem Krankheitsstatus zeigen eine größere Beeinträchtigung als Patienten mit neu diagnostizierter Krankheit. Insgesamt verschlechtert sich durch den rezidivierenden Krankheitsstaus der Patienten die Lebensqualität verglichen mit den neu diagnostizierten Patienten, gemessen über die funktionelle Bewertung der Krebstherapie (FACT-Lym Skala) (1, 61).

Neben einer mit jeder neu begonnenen Therapie oft verkürzten Ansprechdauer (9) schränkt ein Progress die Patienten in ihrer Lebensqualität deutlich ein (1, 61). 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 (R<sup>2</sup>) hat sich bereits als wirksame, leicht anwendbare und verträgliche Therapieoption für Patienten mit r/r FL etabliert (8, 30). Mit der Zulassung von Tafasitamab + R<sup>2</sup> wird den Patienten eine gegenüber R<sup>2</sup> signifikant wirksamere und gleichzeitig weiterhin gut verträgliche Therapie zugänglich (8, 27, 29). Anders als bei den CAR-T-Zelltherapien, ist die Anwendung von Tafasitamab + R<sup>2</sup> nicht auf spezialisierte Behandlungszentren limitiert. Während viele Patienten zu Beginn einer Therapie mit bispezifischen Antikörpern stationär behandelt werden, ist die Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> vollständig ambulant durchführbar, da zum Teil potenziell schwere Nebenwirkungen wie CRS oder ICANS unter der Therapie mit Tafasitamab nicht vorkommen. Weiterhin ist die Behandlung mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> auf ein Jahr begrenzt und es ist keine Erhaltungs- oder Dauertherapie notwendig, wie z.B. bei einer Behandlung mit Epcoritamab, Odronektamab und Zanubrutinib (8, 29, 55).

Die Kombination von mehreren Angriffspunkten innerhalb eines Therapieregimes bietet die Möglichkeit, das Potential des Immunsystems optimal auszunutzen und die Ausbildung von Therapieresistenzen zu minimieren (31, 62). 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. So kann Lenalidomid als immunmodulatorischer Wirkstoff in Kombination mit Tafasitamab die NK-Zell-vermittelte ADCC und die Makrophagen-vermittelte ADCP verstärken (63-66). Der CD19-gerichtete Antikörper Tafasitamab erlaubt zudem eine breitere Depletion von B-Zelllinien (67-71), auch im Falle von Refraktärität gegenüber CD20-gerichteten Antikörpern. Die Studie inMIND zeigte, dass die Zugabe von Tafasitamab zu R<sup>2</sup> das PFS und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie (TTNT) im Vergleich zu Placebo + R<sup>2</sup> maßgeblich verlängerte (27). Dieser Effekt konnte im Rahmen der pivotalen Phase-III-Studie – im Gegensatz zu anderen etablierten Therapieregimen – auch für die klinisch relevanten Hochrisikogruppen konsistent gezeigt werden, einschließlich der Patienten mit POD24 (Frührezidiven) und CD20-Antikörper-refraktärer Erkrankung (17, 27, 28, 36, 72).

Eine emotionale Belastung entsteht bei FL-Patienten durch die Angst vor dem Wiederauftreten des Lymphoms, durch die Begleiterscheinungen eines Progresses (61) sowie durch den frequenten Wechsel von nebenwirkungsbehafteten Behandlungsoptionen. Durch die Verlängerung des PFS der Patienten und der Zeit bis zur nächsten notwendigen Therapie nach Tafasitamab + R<sup>2</sup> (27), wird die empfundene Bürde der Patienten gemindert. Da sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten durch einen Progress der Erkrankung verschlechtert, lässt sich folgern, dass die Verzögerung des Scheiterns der aktuellen Therapie für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutsam ist (61).

Die Therapie mit Tafasitamab + R<sup>2</sup> wurde in der Phase-III-Studie generell gut vertragen (27). Das Sicherheitsprofil ist vergleichbar mit dem von R<sup>2</sup> – einer bereits gut etablierten Therapie. Dies wurde im Rahmen der inMIND-Studie belegt, die keine signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede in den auftretenden Nebenwirkungen zeigte (8, 27). So traten keine therapiebedingten Todesfälle im Tafasitamab + R<sup>2</sup>-Arm auf, auch nebenwirkungsbedingte Abbrüche der Therapie mit Tafasitamab waren selten (11 %) und mit jenen von Placebo im Kontrollarm (7 %) vergleichbar (siehe Abschnitt 3.3.6) (27).

Aktuell vorgestellte Analysen bestätigten, dass die Zielstruktur CD19 nach einer Tafasitamabhaltigen Therapie erhalten blieb (73). Des Weiteren konnten bei NHL unter der Behandlung mit Tafasitamab bisher auch keine Mutationen des CD19-Gens beobachtet werden. Folglich gibt es keine Hinweise darauf, dass die Anwendung von potenziell nachfolgenden CD19-adressierenden Therapien (wie einer CAR-T-Zelltherapie) durch Tafasitamab beeinträchtigt wird (73-75). Generell sind bisher keine durch Tafasitamab bedingten Limitationen bezüglich möglicher Folgetherapien bekannt.

Die Kombinationstherapie Tafasitamab + R<sup>2</sup> bietet eine leicht zugängliche Therapieoption mit zeitlich begrenzter Behandlungsdauer in Kombination mit Risikogruppen-übergreifender Wirksamkeit und guter Verträglichkeit (27-29). Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der

klinischen Wirksamkeitsvorteile von Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber R<sup>2</sup>, verbunden mit dem ähnlichen Sicherheitsprofil, die Kombination aus Tafasitamab + R<sup>2</sup> das R<sup>2</sup>-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 (8). Die Kombinationstherapie mit Tafasitamab ist die erste Therapieoption, welche CD19 als potentes Angriffsziel bereits in der zweiten Therapielinie adressiert (8, 30). Dadurch schließt die Zulassung von Tafasitamab + R<sup>2</sup>, insbesondere auch für die Subgruppe der Erkrankungsfälle, die auf den anti-CD20-Antikörper Rituximab refraktär waren, eine wichtige therapeutische Lücke (28). Der Wirksamkeitsvorteil gegenüber R<sup>2</sup> war 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 + R<sup>2</sup> adressiert werden kann (17).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit r/r FL (Grad 1 - 3a) nach mindestens einer systemischen Therapielinie (29). Der G-BA hat für das hier vorliegende Anwendungsgebiet zwei Teilpopulationen bestimmt (14):

- 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.

Diese Teilpopulationen werden in der Berechnung der Zielpopulationen entsprechend getrennt dargestellt.

Beim Beschluss zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Epcoritamab vom 6. März 2025 (Vorgangsnummer: 2024-09-15-D-1106) hat der G-BA zur Herleitung der Größe der Zielpopulation auf den Beschluss zum Wirkstoff Zanubrutinib aus dem Jahr 2023 zurückgegriffen (76-80). Dort wurde die Anzahl von erwachsenen Patienten mit

rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die zwei oder mehr vorherige systemische Therapien erhalten haben, auf circa 370 bis 840 Patienten geschätzt.

Aufgrund der seit diesem Zeitpunkt bestehenden limitierten Datenlage wird in der hier vorliegenden Herleitung der Teilpopulation B ebenfalls auf die bereits vom G-BA zitierten Zahlen zurückgegriffen. Um ein konsistentes Vorgehen zu ermöglichen, basiert auch die Herleitung der Teilpopulation A auf Daten der Inzidenz aus dem Dossier zur Nutzenbewertung vom Wirkstoff Zanubrutinib. Um die Größe der Teilpopulation A innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes weiterführend umfänglich und differenziert darzustellen, wurden relevante Publikationen, Daten aus früheren Nutzenbewertungen und Registerdaten herangezogen (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **Prävalenz**

Das FL gehört zu den indolenten NHL und macht ca. 20 % - 35 % der NHL aus (1, 2). In der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10-Code) wird das FL unter dem Code C82 geführt. Um eine möglichst genaue Schätzung der Prävalenz des FL in Deutschland abgeben zu können, wurden verschiedene Quellen herangezogen und ausgewertet. Die Zusammenfassung der Prävalenz von Patienten mit FL ist in Tabelle 3-4 dargestellt.

#### ***Prävalenz auf Basis der Daten des ZfKD***

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) stellt die Prävalenz für alle NHL-Fälle (C82 bis C88) zusammenfassend dar. Für das Jahr 2019, das zum Zeitpunkt der Dossiererstellung das aktuellste verfügbare Datenjahr, wurde eine 1-Jahres-Prävalenz von 6.851 weiblichen und 8.506 männlichen Patienten mit NHL dokumentiert. Daraus ergibt sich eine Gesamtprävalenz von 15.357 NHL-Fällen in Deutschland. Unter Berücksichtigung eines Anteils des FL von 20 % - 35 % an allen NHL-Erkrankungen liegt die geschätzte Fallzahl bei 3.072 bis 5.375 Patienten mit FL. Weiterhin gibt das ZfKD Zahlen zur 5-Jahres-, 10-Jahres- und 25-Jahres-Prävalenz an (Tabelle 3-4) (81).

#### ***Prävalenz auf Basis der Studie DARWIN***

In der Studie DARWIN wurde für Deutschland für das Jahr 2020 eine Gesamtprävalenz von 1,65 Fällen (95 %-KI = [1,56; 1,75]) mit FL je 10.000 Einwohner angegeben (82). Diese basierten auf einer Angabe des „IQVIA Germany DA“. Nach Angaben der Statista GmbH betrug die Anzahl der deutschen Bevölkerung im Jahr 2020 83,16 Millionen Personen (83). Ausgehend von diesen Daten ergibt sich eine Gesamtprävalenz von 13.722 Patienten mit follikulärem Lymphom.

#### ***Prävalenz auf Basis abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahrens im vorliegenden Anwendungsgebiet***

Im Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Epcoritamab wurde für das Jahr 2020 eine alters- und geschlechtsadjustierte Prävalenz von 11.370 Patienten in Deutschland angegeben. Diese entstammten einer retrospektiven Analyse von Kohorten des Cytel/Ingress-Health in Kooperation mit dem Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik (IPAM). Die

Analyse basierte auf Versicherungsdaten der Periode vom 1. Januar 2010 bis 31. Dezember 2021 (84).

Zur Herleitung der Teilpopulation B wurde die Prävalenz aus dem eingangs erwähnten Dossier zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib herangezogen (Vorgangsnummer: 2023-12-15-D-1002) (78). Für das Jahr 2021 wurde darin auf Basis einer retrospektiven Analyse von Abrechnungsdaten der InGef-Forschungsdatenbank eine Prävalenz von 19.821 Patienten (95 %-KI = [18.519; 21.190]) mit FL Grad 1-3a (ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.3) in der deutschen Gesamtbevölkerung berichtet. Davon waren 9.277 Patienten (95 %-KI = [8.394; 10.229]) männlich und 10.544 Patienten (95 %-KI = [9.600; 11.555]) weiblich. Für die Patienten in einer GKV wurde eine Prävalenz von 17.453 Patienten (95 %-KI = [16.307; 18.659]) angegeben, davon 8.169 Patienten (95 %-KI = [7.391; 9.007]) männlich und 9.284 Patienten (95 %-KI = [8.453; 10.175]) weiblich (78). Die Hochrechnung basierte auf einer Stichprobe von 3.615.729 kontinuierlich beobachtbaren Versicherten im Jahr 2021, einschließlich Verstorbener. Die Gesamtbevölkerung Deutschlands betrug zum Stichtag 31.12.2021 rund 83,2 Mio., die GKV-Population etwa 73,3 Mio.

Tabelle 3-4: Prävalenz von Patienten mit follikulärem Lymphom in Deutschland

Quelle	Bezugsjahr	Intervall-Länge	Prävalenz in der Gesamtbevölkerung
ZfKD, Monga et al. (2019), Jacobsen et al. (2022) (1, 2, 81)	2019	1 Jahr	3.072 - 5.375
	2019	5 Jahre	12.817 - 22.430
	2019	10 Jahre	21.408 - 37.463
	2019	25 Jahre	33.175 - 58.057
Burn et al. (2023), Statista GmbH (82, 83)	2020	Gesamtprävalenz	13.722
Dossier zur Nutzenbewertung zum Wirkstoff Epcoritamab (84)	2020	1 Jahr	11.370
Dossier zur Nutzenbewertung zum Wirkstoff Zanubrutinib (78)	2021	Zwischen dem 1. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021	19.821 95 %-KI = [18.519; 21.190] <sup>c</sup>
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

## Inzidenz

### *Inzidenz auf Basis der Daten des ZfKD*

Das ZfKD gab für das Jahr 2021 3.197 neue Fälle von Patienten (Altersgruppe 0 bis  $\geq 85$ ) mit FL an (ICD-10-Code: C82). Davon waren 1.687 Patienten weiblich und 1.510 Patienten männlich. Das letzte verfügbare Jahr für die Inzidenz war 2022. Für dieses Jahr wurde eine Inzidenz von 1.507 weiblichen und 1.484 männlichen Patienten angegeben, woraus sich eine Gesamtzahl von 2.991 Patienten ergibt (85).

***Inzidenz auf Basis der Daten vom DLH***

Der Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH) schätzte die Inzidenz in Deutschland auf fünf bis sieben Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr (86). Nach Angaben der Statista GmbH lebten im Jahr 2024 83,58 Millionen Personen in Deutschland (83), woraus sich eine Inzidenz von 4.179 bis 5.851 Patienten mit follikulärem Lymphom in Deutschland ergibt.

***Inzidenz auf Basis abgeschlossener Nutzenbewertungsverfahrens im vorliegenden Anwendungsgebiet***

Zur Herleitung der Größe der Teilpopulationen wurde zusätzlich die Inzidenz aus dem Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Zanubrutinib berücksichtigt (78). Die Inzidenzschätzung basiert auf einer retrospektiven Analyse von Krankenkassendaten (vgl. Prävalenz) und bezieht sich auf das Jahr 2021. Für die deutsche Gesamtbevölkerung wurde eine Inzidenz von 3.891 Fällen (95 %-KI = [3.326; 4.523]) ermittelt, davon 1.796 männlich (95 %-KI = [1.419; 2.241]) und 2.095 weiblich (95 %-KI = [1.687; 2.572]). Für die GKV-Population wurden 3.426 Fälle (95 %-KI = [2.929; 3.983]) geschätzt, davon 1.581 männlich (95 %-KI = [1.250; 1.973]) und 1.845 weiblich (95 %-KI = [1.485; 2.265]). Die Daten beziehen sich auf Altersgruppen von 0 bis  $\geq$  80 Jahren (78). In Tabelle 3-5 sind die Ergebnisse für die inzidenten Patienten mit follikulärem Lymphom in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-5: Inzidenz von Patienten mit follikulärem Lymphom in Deutschland

Quelle	Bezugsjahr	Inzidenz in der Gesamtbevölkerung
Dossier zur Nutzenbewertung zum Wirkstoff Zanubrutinib (78)	2021	3.891 95 %-KI = [3.326; 4.523] <sup>a</sup>
ZfKD (85)	2021	3.197
	2022	2.991
Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V., Statista GmbH (83, 86)	2024	4.179 - 5.851 <sup>b</sup>

a: Die Hochrechnung der angegebenen Werte basierte auf 3.615.729 Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2021 bis 31. Dezember 2021 in der InGef-Forschungsdatenbank kontinuierlich beobachtbar waren. Dazu zählten auch Patienten, welche im Jahr verstorben waren. Die Anzahl der deutschen Gesamtbevölkerung bzw. der deutschen GKV-Population wurde zum 31. Dezember 2021 mit 83.237.124 Personen bzw. 73.294.342 Personen angegeben. Für jeden Schätzer wurde ein KI berechnet (78).

b: Die angegebenen Fallzahlen zu Minimum und Maximum entstammen eigenen Berechnungen. Vom Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. wurde die Inzidenz in Deutschland auf fünf bis sieben Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt (86). Nach Angaben der Statista GmbH lebten im Jahr 2024 83,58 Millionen Personen in Deutschland (83).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**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). Ergeben

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
<b>Teilpopulation A: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie</b>		
Tafasitamab (MINJUVI®) in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid	776 - 1.719 <sup>a</sup>	683 - 1.514 <sup>a</sup>
<b>Teilpopulation B: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie</b>		
Tafasitamab (MINJUVI®) in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid	650 95 %-KI = [420; 959] <sup>b</sup>	572 95 %-KI = [370; 844] <sup>b</sup>
<p>a: Um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu berechnen, wurde von einer Inzidenz von 3.891 Patienten ausgegangen. Diese stammt aus dem Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Zanubrutinib (78).</p> <p>b: Entnommen aus dem Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Zanubrutinib (78)</p> <p>Quellen: (19, 32, 78, 87, 88)</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Schätzung der Teilpopulation A erfolgt auf Grundlage von relevanten Literaturdaten, dem Dossier zur Nutzenbewertung zum Wirkstoff Zanubrutinib und Daten des ZfKD (19, 32, 78, 85, 87, 88). Die geschätzte Patientenzahl in der Teilpopulation B wird aus dem Beschluss zum Wirkstoff Epcoritamab übernommen und bezieht sich auf das Jahr 2021. Für die Herleitung der Patientenzahl der Teilpopulation A wurde daher ebenfalls auf die entsprechenden Inzidenzen aus dem Jahr 2021 zurückgegriffen. Dies soll der Vergleichbarkeit in der Herleitung dienen.

### Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Tafasitamab

Das rechnerische Vorgehen zur Herleitung der Zielpopulationen ist in Tabelle 3-7 dargestellt. Im Folgenden wird das Vorgehen im Detail beschrieben (Abbildung 2).

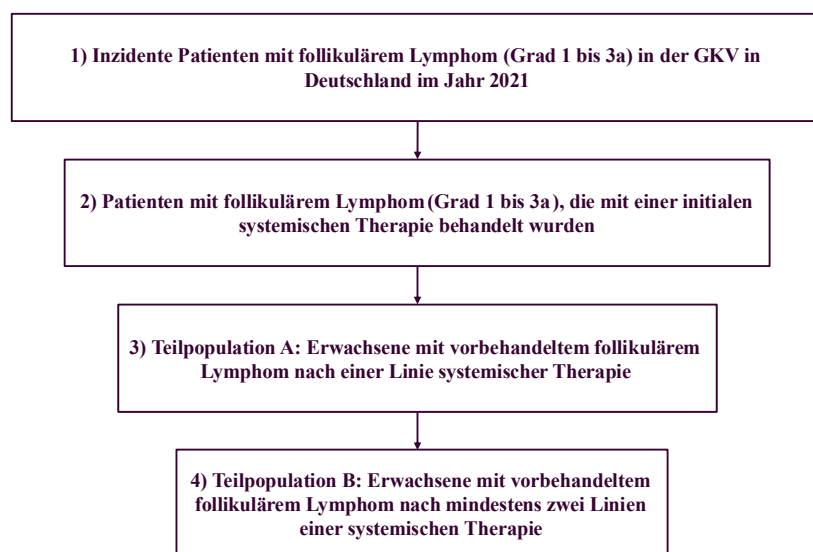


Abbildung 2: Herleitung der Zielpopulation von Tafasitamab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Berechnung wurde die Anzahl der Patienten auf die nächste ganze Zahl gerundet. Es wurden nur Publikationen eingeschlossen, deren Daten auf dem westeuropäischen Versorgungskontextes beruhen. Ebenfalls wurden nur Publikationen in die Kalkulation einbezogen dessen Zeitraum der Erhebung nicht mehr als maximal 20 Jahre zurückliegt. Um die Größe der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Tafasitamab zu beschreiben, wurden ausschließlich Publikationen in die Berechnung einbezogen, bei denen zweifelsfrei sichergestellt werden konnte, dass die Patienten nur systemische Therapien erhalten haben. Konnten nicht-systemische Therapien anhand der Publikation nicht eindeutig ausgeschlossen werden, wurden diese nicht zur weiteren Berechnung verwendet.

### **1) Inzidente Patienten mit follikulärem Lymphom (Grad 1 bis 3a) in der GKV in Deutschland im Jahr 2021**

Im Dossier zur Nutzenbewertung vom Wirkstoff Zanubrutinib wurde für das Jahr 2021 eine Inzidenz für das follikuläre Lymphom des Grades 1 bis 3a von 3.426 Patienten angegeben (siehe Schritt 1 Tabelle 3-7). In die Angabe der Inzidenz wurden Patienten mit follikulärem Lymphom des Grades 1 bis 3a (ICD-10-Code: C82, C82.0, C82.1, C82.3) eingeschlossen. Diese Patientenzahl bezog sich bereits auf Anzahl der Patienten in der GKV (78).

### **2) Patienten mit follikulärem Lymphom (Grad 1 bis 3a) die mit einer initialen systemischen Therapie behandelt werden**

In Schritt 2 wurde die Anzahl der Patienten mit follikulärem Lymphom (Grad 1 bis 3a) berechnet, die mit einer initialen systemischen Therapie behandelt werden. Folgende Quellen zur Herleitung wurden identifiziert (19, 87, 88):

1. Mozas et al. 2020:

Die angegebenen Daten beziehen sich auf die Periode zwischen 2010 bis 2017. Insgesamt wurden in dieser Zeit 231 Patienten behandelt. Eine initiale systemische Therapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Predniso(lo)n (R-CHOP) (82 Patienten), Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin und Predniso(lo)n (R-CVP) (18 Patienten), eine andere Rituximab-haltige Therapie (20 Patienten) oder eine Rituximab-Monotherapie (40 Patienten) erhielten insgesamt 160 von 231 Patienten (69,29 %) (87, 89).

2. Kanas et al. 2022:

In einer Umfrage unter 247 Ärzten aus Westeuropa (Erhebungsjahre 2018 und 2019) wurde der Anteil von Patienten der neu diagnostiziertem FL, die primär eine systemische Therapie erhielten, mit 87 % angegeben (32). Bei der Angabe des Anteils der Patienten, die eine initiale systemische Therapie erhielten, wurden auch Patienten mit Bestrahlungstherapie oder Stammzelltransplantation in Kombination mit systemischer Therapie berücksichtigt (88).

3. Sortais et al. 2020:

Zwischen 2007 und 2016 wurden im Universitätsklinikum Nantes 317 Patienten mit FL diagnostiziert und/oder behandelt. Die in erster Therapielinie behandelten Patienten erhielten folgende systemische Therapien: Rituximab-haltige Therapie (259 Patienten), Anthrazyklin-basierte Therapie ohne Rituximab (15 Patienten), Obinutuzumab-Lenalidomid (drei Patienten) oder eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT; zwei Patienten). Von 317 Patienten wurden somit insgesamt 279 Patienten (88,01 %) mit einer systemischen Therapie behandelt (19). Für die Berechnung des Anteils der primär systemisch behandelten Fälle wurden Patienten ausgeschlossen, die keine Therapie (beobachtendes Abwarten), Strahlentherapie ohne weitere systemische Therapie oder eine nicht näher definierte Therapie erhielten.

Folglich ergibt sich aus den Literaturdaten ein Anteil von 69,26 % bis 88,01 % an Patienten, die nach der Diagnose mit einer initialen systemischen Therapie behandelt wurden (19, 87). Bei einer Inzidenz von 3.426 Patienten in den GKV ergibt sich eine Anzahl von 2.373 bis 3.016 Patienten (78).

### **3) Teilpopulation A: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie**

In Schritt 3 wurde die Anzahl Erwachsener mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie ermittelt, die in zweiter Linie erneut therapiebedürftig werden (Teilpopulation A). Diese ergibt sich aus den Publikationen Mozas et al. (2020), Kanas et al. (2022) und Sortais et al. (2020) (19, 32, 87, 88).

#### 1. Mozas et al. 2020:

Von 51 Patienten, die insgesamt in der zweiten Therapielinie behandelt wurden, erhielten fünf Patienten eine Therapie mit R-CHOP oder R-CVP, zwei Patienten eine Rituximab-Monotherapie, 15 Patienten eine Bendamustin oder Fludarabin-haltige Therapie mit oder ohne Rituximab, 16 Patienten andere Chemotherapien und 8 Patienten eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation. Patienten, die keine Behandlung erhielten, wurden nicht in die Berechnung eingeschlossen. Von den in Schritt 2 ermittelten 160 Patienten, die eine initiale systemische Therapie erhalten haben, wurden in der zweiten Therapielinie 46 Patienten (28,75 %) mit einer weiteren systemischen Therapie behandelt (87, 90).

#### 2. Kanas et al. 2022:

Von den für das Jahr 2020 geschätzten 13.034 behandlungsbedürftigen Patienten in der ersten Therapielinie wurden 87 % mit einer initialen systemischen Therapie behandelt. In der zweiten Therapielinie wurden von geschätzten 6.311 behandlungsbedürftigen Patienten 68 % mit einer systemischen Therapie behandelt. Die angegebenen geschätzten Patientenzahlen beziehen sich auf die Angaben aus Westeuropa für das Jahr 2020 (32, 88). Daraus ergibt sich ein Anteil von 37,85 % an Patienten, die nach einer initialen Therapie mit einer weiteren systemischen Therapie behandelt wurden.

#### 3. Sortais et al. 2020:

In Berechnungsschritt 1 wurden 279 Patienten mit einer initialen systemischen Therapie ermittelt. Eine zweite Therapie erhielten 151 Patienten. Dabei wurden folgende Patienten nicht berücksichtigt: ohne Behandlung (beobachtendes Abwarten) und Behandlung mittels Strahlentherapie (ohne weitere systemische Therapie). Dadurch ergaben sich 140 Patienten von 151 Patienten mit einer systemischen Therapie in der Zweitlinie. Damit erhielten von 279 Patienten, die in erste Linie eine systemische Therapie erhalten haben, 140 Patienten (50,18 %) eine weitere systemische Therapie (19).

Aus den Literaturdaten ergibt sich folglich ein Anteil von 28,75 % bis 50,18 % erwachsener Patienten mit follikulärem Lymphom nach Vorbehandlung mit einer Linie einer systemischen Therapie (19, 87). Wendet man diese Spanne auf die Patientenzahlen aus Berechnungsschritt 2 an, ergibt sich eine Spanne von 683 bis 1.514 Patienten (Tabelle 3-7).

#### **4) Teilpopulation B: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie**

Für die Populationsgröße der Erwachsenen mit vorbehandeltem FL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie wurde die zuletzt im hier vorliegenden Anwendungsgebiet beschlossene Anzahl von 370 bis 840 Patienten herangezogen (76-78).

Im Dossier zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib wurde eine retrospektiven Krankenkassen-Datenanalyse mit Abrechnungsdaten der deutschen Krankenversicherung verwendet, um die Zielpopulation herzuleiten. Die Daten entstammten der Forschungsdatenbank InGef (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Ermittlung der Zielpopulation erfolgte gemäß des im Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Zanubrutinib beschriebenen Schemas. Für Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, wurde dort eine Anzahl von 572 Patienten (95 %-KI = [370; 844]) in der GKV-Population angegeben (78).

Die Berechnung der Größe beider Zielpopulationen, Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie (Teilpopulation A) und Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie (Teilpopulation B) wird in der Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten in den Zielpopulationen

Schritt	Quellen	Patientenpopulation	Anteil in %	Anzahl der Patienten
1	Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Zanubrutinib (78)	Inzidente Patienten mit follikulärem Lymphom (Grad 1 bis 3a) in der GKV in Deutschland im Jahr 2021	Nicht zutreffend	3.426
2	Mozas et al. (2020) und Sortais et al. (2020) (19, 87)	Patienten mit follikulärem Lymphom (Grad 1 bis 3a) die mit einer initialen systemischen Therapie behandelt wurden	69,26 - 88,01 <sup>a</sup>	2.373 - 3.016
3	Mozas et al. (2020) und Sortais et al. (2020) (19, 87)	<b>Teilpopulation A:</b> Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie	28,75 - 50,18 <sup>a</sup>	683 - 1.514
4	Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Zanubrutinib (78)	<b>Teilpopulation B:</b> Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei	Nicht zutreffend	572 95 %-KI = [370; 844]

Schritt	Quellen	Patientenpopulation	Anteil in %	Anzahl der Patienten
		Linien einer systemischen Therapie		
<p>a: Basierend auf den Angaben in Mozas et al. (2020), Kanas et al. (2022) und Sortais et al. (2020) (siehe Erläuterung im Text) (19, 32, 87).  Quelle: (91)  Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Unter Berücksichtigung der Daten des ZfKD ergeben sich vergleichbare Zahlen. Für das Jahr 2021 wies das Register eine Inzidenz von 3.197 Patienten (Altersgruppe 0 bis  $\geq 85$ ) mit FL aus (Tabelle 3-5) (85). Werden in Berechnungsschritt 2 diese Inzidenzdaten als Basis der Berechnung herangezogen, ergeben sich 1.950 bis 2.478 Patienten in der GKV. Dafür wurde ein prozentualer Anteil der GKV-Versicherten im Jahr 2021 in Deutschland von 88,05 % angenommen (83, 92). Legt man die in Schritt 3 ermittelten Inzidenzraten an, erhält man eine Anzahl von 561 bis 1.243 Patienten, die mit einer vorherigen systemischen Therapie behandelt wurden.

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

Das ZfKD gibt für die letzten verfügbaren Jahre 2018 bis 2022 eine leicht schwankende Inzidenzrate für Patienten mit der Diagnose follikuläres Lymphom (C82) an. Die rohe Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner in Deutschland lag für 2018 bei 4,0, für 2019 bei 4,2, für 2020 bei 4,0, für 2021 bei 3,8 und für 2022 bei 3,6. Ab dem Jahr 2020 ergab sich ein leicht absteigender Trend (93). Durch die COVID-19-Pandemie wurde das deutsche onkologische Versorgungssystem erheblich beeinträchtigt. Dies betraf vor allem die ersten beiden Jahre nach Beginn der Pandemie. Dadurch wurde die Diagnose der Patienten nachweislich erschwert und verzögert, was die Zahl der verzeichneten inzidenten Fälle potenziell verzerrt hat (94, 95).

Auch bezüglich der Prävalenz für Patienten mit der Diagnose non-Hodgkin-Lymphom (C82 bis C88) wird vom ZfKD eine schwankende Rate angegeben. Diese wurde für die letzten fünf verfügbaren Jahre 2015 bis 2019 eingeholt. Die rohe Prävalenzrate pro 100.000 Einwohner in Deutschland lag für 2015 bei 19,6, für 2016 bei 19,9, für 2017 bei 19,6, für 2018 bei 18,7 und für 2019 bei 18,5. Diese Raten beziehen sich jedoch auf alle non-Hodgkin-Lymphome. Eine separate Rate für die Diagnose follikuläres Lymphom (C82) wurde nicht angegeben (96).

Im Dossier zur Nutzenbewertung von Zanubrutinib wurde für die Inzidenz und Prävalenz ein steigender Trend prognostiziert. Die prognostische Inzidenz und Prävalenz beziehen sich dabei auf die Jahre 2022 bis 2028. Dafür wurde die Rate der mittleren Inzidenz bzw. Prävalenz der Jahre 2018 bis 2021 mit der prognostizierten Zahl der deutschen Gesamtbevölkerung multipliziert. Durch die konstante Rate und eine steigende Bevölkerungszahl ergibt sich eine leicht steigende Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz (78).

Die prognostische Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2025 bis 2030 wurde auf Basis bereits berichteter Daten der Jahre 2018 bis 2021 fortgeschrieben, mit 5,15 Fällen pro 100.000 Personen für die Inzidenz und 23,57 Fällen pro 100.000 Personen für die Prävalenz (Tabelle 3-8) (78). Die zugrunde liegende Bevölkerungsprognose basiert auf Daten des Statistischen Bundesamtes (Destatis) und berücksichtigt den Mittelwert aus Bevölkerungsminimum und -maximum (97). Die Größe der deutschen GKV-Population basiert auf der Gesamtbevölkerung nach Angaben der Statista GmbH und einem GKV-Anteil von 88,05 %, wie für das Jahr 2021 ausgewiesen (83, 92).

Tabelle 3-8: Prognose der Fallzahlen für Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit follikulärem Lymphom der Jahre 2025 bis 2030

Jahr	Anzahl der deutschen Gesamtbevölkerung	Anzahl der deutschen GKV-Population	Inzidenz innerhalb der deutschen GKV-Population	Prävalenz innerhalb der deutschen GKV-Population
2025	84.747.050 <sup>a</sup>	74.621.328 <sup>b</sup>	3.843 <sup>c</sup>	17.589 <sup>d</sup>
2026	84.863.900 <sup>a</sup>	74.724.216 <sup>b</sup>	3.849 <sup>c</sup>	17.613 <sup>d</sup>
2027	84.958.600 <sup>a</sup>	74.807.601 <sup>b</sup>	3.853 <sup>c</sup>	17.633 <sup>d</sup>
2028	85.031.550 <sup>a</sup>	74.871.835 <sup>b</sup>	3.856 <sup>c</sup>	17.648 <sup>d</sup>
2029	85.083.500 <sup>a</sup>	74.917.578 <sup>b</sup>	3.859 <sup>c</sup>	17.659 <sup>d</sup>
2030	85.115.250 <sup>a</sup>	74.945.534 <sup>b</sup>	3.860 <sup>c</sup>	17.665 <sup>d</sup>

a: Prognostizierte Bevölkerungszahl laut Destatis. Angegeben wurde der Durchschnitt aus dem Bevölkerungsminimum und Bevölkerungsmaximum (97).  
b: Die Größe der deutschen GKV-Population basiert auf einem konstanten Anteil von 88,05 % (siehe Anteil der deutschen GKV-Population für das Jahr 2021) (83, 92).  
c: Die angegebene Inzidenz innerhalb der deutschen GKV-Population basiert auf einer konstanten Rate von 5,15 Fällen pro 100.000 Einwohnern (78).  
d: Die angegebene Prävalenz innerhalb der deutschen GKV-Population basiert auf einer konstanten Rate von 23,57 Fällen pro 100.000 Einwohner (78).  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Auswirkungen auf die Patientenzahlen in den Zielpopulationen werden in Tabelle 3-9 dargestellt. Die Größe der Teilpopulation A wurde gemäß dem in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen Vorgehen berechnet, basierend auf den prognostizierten Inzidenzraten für die Jahre 2025 bis 2030 (siehe vorheriger Abschnitt). Die Berechnungen zeigen einen minimal steigenden Trend für die Anzahl der Patienten in Teilpopulation A. Für Teilpopulation B lässt sich auf Grundlage der verfügbaren Daten keine belastbare Prognose ableiten. Da jedoch für Teilpopulation A keine relevanten Veränderungen erwartet werden, wird auch für Teilpopulation B von einer annähernd stabilen Größe ausgegangen.

Tabelle 3-9: Prognose der Fallzahlen für Patienten in den Zielpopulationen in der GKV der Jahre 2025 bis 2030

Jahr	Inzidenz	Teilpopulation A <sup>c</sup>	Teilpopulation B
2025	3.843 <sup>a</sup>	766 - 1.698 <sup>b</sup>	572, 95 %-KI = [370; 844] <sup>c</sup>
2026	3.849 <sup>a</sup>	767 - 1.700 <sup>b</sup>	572, 95 %-KI = [370; 844] <sup>c</sup>
2027	3.853 <sup>a</sup>	768 - 1.702 <sup>b</sup>	572, 95 %-KI = [370; 844] <sup>c</sup>
2028	3.856 <sup>a</sup>	768 - 1.703 <sup>b</sup>	572, 95 %-KI = [370; 844] <sup>c</sup>
2029	3.859 <sup>a</sup>	769 - 1.705 <sup>b</sup>	572, 95 %-KI = [370; 844] <sup>c</sup>
2030	3.860 <sup>a</sup>	769 - 1.705 <sup>b</sup>	572, 95 %-KI = [370; 844] <sup>c</sup>

a: Die angegebene Inzidenz innerhalb der deutschen GKV-Population entstammt eigenen Berechnungen. Dabei wurde von einer konstanten Rate von 5,15 Fällen pro 100.000 Einwohnern ausgegangen. Diese wurde dem Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Zanubrutinib entnommen (78).

b: Die Anzahl der Patienten in der Teilpopulation A nach dem beschriebenen Vorgehen in Abschnitt 3.2.4 berechnet. Ausgangspunkt war die jeweilige Inzidenz der Jahre 2025 bis 2030.

c: Die Angaben wurden dem Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Zanubrutinib entnommen (78). Da keine relevanten Änderungen der Teilpopulation A zu erwarten sind wurde auch eine konstante Größe der Teilpopulation B angenommen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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 (MINJUVI®) in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid	Teilpopulation A: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach einer Linie einer systemischen Therapie.	Erheblich	683 - 1.514
Tafasitamab (MINJUVI®) in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid	Teilpopulation B: Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie.	Erheblich	572, 95 %-KI = [370; 844] <sup>a</sup>
a: Die Angaben wurden dem Dossier zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Zanubrutinib entnommen (78). Quellen: (19, 32, 78, 87, 88) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Der hergeleitete Zusatznutzen gilt für die Gesamtpopulation, die der hier dargestellten Zielpopulation entspricht. Die Größe der Zielpopulation wurde wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet (78). Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde auf Basis der Studie inMIND bewertet (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.4).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum*

*der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

*Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.*

*In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.*

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basierte auf einer händischen Literatursuche, Ergebnissen aus früheren Nutzenbewertungen im selben Anwendungsgebiet, Daten der ZfKD und Angaben des Bundesgesundheitsministeriums bezüglich des Anteils der GKV-Population, sowie Destatis und der Statista GmbH zur Schätzung der Gesamtbevölkerung in Deutschland. Bei der Literatursuche wurden ausschließlich Publikationen in der Berechnung berücksichtigt, bei denen zweifelsfrei sichergestellt werden konnte, dass die Patienten nur systemische Therapien erhalten haben. Wenn nicht-systemische Therapien anhand der Publikation nicht eindeutig ausgeschlossen werden konnten, wurden diese, gemäß des Anwendungsgebiets von Tafasitamab, nicht zur Herleitung verwendet. Es wurden nur Publikationen eingeschlossen, deren Daten auf dem westeuropäischen oder deutschen Versorgungskontext beruhen. Weiterhin wurden nur Publikationen in die Kalkulation einbezogen, deren Zeitraum der Erhebung nicht mehr als maximal 20 Jahre zurückliegt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.*

1. Monga N, Nastoupil L, Garside J, Quigley J, Hudson M, O'Donovan P, et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. *Ann Hematol.* 2019;98(1):175–83.
2. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2022;97(12):1638–51.
3. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):74.
4. EMA. EU/3/25/3027 - orphan designation for treatment of follicular lymphoma. 2025.
5. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Kurzversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL. 2020(20.11.2024).
6. Ma S. Risk Factors of Follicular Lymphoma. *Expert Opin Med Diagn.* 2012;6(4):323–33.
7. Zinzani PL, Munoz J, Trotman J. Current and future therapies for follicular lymphoma. *Exp Hematol Oncol.* 2024;13(1):87.
8. Onkopedia. Follikuläres Lymphom: Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2025.
9. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velazquez M, Garcia O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2019;184(5):753–9.
10. Kaseb H, Ali MA, Gasalberti DP, Koshy NV. Follicular Lymphoma. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Muhammad Ashar Ali declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: David Gasalberti declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Nebu Koshy declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2024.
11. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720–48.
12. Kurz KS, Kalmbach S, Ott M, Staiger AM, Ott G, Horn H. Follicular Lymphoma in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Biological Data. *Cancers (Basel).* 2023;15(3).
13. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. *Eur J Haematol.* 2019;103(3):152–63.

14. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-302. 2025.
15. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–68.
16. Incyte Corporation. INCMOR 0208-301 Clinical Study Protocol (Amendment 7); Stand: 18.04.2023. 2023.
17. Incyte Corporation. Clinical Study Report - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Addition to Rituximab Versus Lenalidomide in Addition to Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma Grade 1 to 3a or R/R Marginal Zone Lymphoma (INCMOR 0208-301). 2024.
18. Alavanja MC, Hofmann JN, Lynch CF, Hines CJ, Barry KH, Barker J, et al. Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109332.
19. Sortais C, Lok A, Tessoulin B, Gastinne T, Mahe B, Dubruille V, et al. Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1595–604.
20. Gupta G, Garg V, Mallick S, Gogia A. Current trends in diagnosis and management of follicular lymphoma. *Am J Blood Res*. 2022;12(4):105–24.
21. Rodgers TD, Barr PM. Management of relapsed follicular lymphoma. *Annals of Lymphoma*. 2021;5:14–.
22. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood*. 2022;139(11):1684–93.
23. Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, Bobillo S, Patel AR, Nahas M, et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica*. 2023;108(3):822–32.
24. Rajamaki A, Hujo M, Sund R, Prusila REI, Kuusisto MEL, Kuitunen H, et al. Estimating the Lifetime Treatment Burden of Patients With Follicular Lymphoma: A Retrospective Study Using Real-World Multicenter Data. *JCO Clin Cancer Inform*. 2023;7:e2300067.
25. Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*. 2021;26(9):e1609–e18.
26. Baltussen JC, de Glas NA, van Holstein Y, van der Elst M, Trompet S, Uit den Boogaard A, et al. Chemotherapy-Related Toxic Effects and Quality of Life and Physical Functioning in Older Patients. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2339116.
27. Sehn LH, Hubel K, Luminari S, Scholz CW, Salar A, Paneesha S, et al. Tafasitamab, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma (inMIND): a global, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2025.
28. Huebel K, Strati P, Sehn L, Wu J, Colucci P, Bortolami O, et al. Phase 3 study (inMIND) of tafasitamab plus lenalidomide and rituximab for relapsed or refractory follicular lymphoma: Clinical characteristics and outcomes of high-risk patients. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):5367–.
29. EMA. MINJUVI: EPAR - Produktinformation (nicht veröffentlicht) 2025 [updated 05.01.2026. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_de.pdf).

30. Eyre TA CK, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, Ferreri AJM, Giné E, Kersten MJ, Ladetto M, Specht L, Thieblemont C, Walewski J, Zucca E, Jerkeman M, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* (2025),. 2025.
31. Sehn LH. Novel agents in follicular lymphoma: choosing the best target. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):284–92.
32. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon EA. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(1):54–63.
33. Johnson PC, Bailey A, Ma Q, Milloy N, Biondi E, Quek RGW, et al. Quality of Life Evaluation in Patients with Follicular Cell Lymphoma: A Real-World Study in Europe and the United States. *Adv Ther*. 2024;41(8):3342–61.
34. Link BK, Day BM, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol*. 2019;184(4):660–3.
35. Cassanello G, Drill E, Rivas-Delgado A, Okwali M, Isgor I, Caron PC, et al. Rituximab and lenalidomide for the treatment of relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: real-life experience. *Haematologica*. 2025;110(2):439–47.
36. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1188–99.
37. EMA. Gazyvaro: EPAR - Product Information 2026 [updated 07/01/2026. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_de.pdf).
38. Astellas. Rote-Hand-Brief zu Levact® (Bendamustin). 2017.
39. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(6):1163–71.
40. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(6):1172–9.
41. Ladetto M, Tavarozzi R, Zanni M, Evangelista A, Ferrero S, Tucci A, et al. Radioimmunotherapy versus autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory follicular lymphoma: a Fondazione Italiana Linfomi multicenter, randomized, phase III trial. *Ann Oncol*. 2024;35(1):118–29.
42. EMA. Ordspono: EPAR - Product Information 2025 [updated 19/09/2025. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ordspono-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ordspono-epar-product-information_de.pdf).
43. EMA. Tepkinly: EPAR - Product information 2025 [updated 19/09/2025. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tepkiny-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tepkiny-epar-product-information_de.pdf).
44. EMA. Lunsumio: EPAR - Product Information 2026 [updated 07/01/2026. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_de.pdf).

45. EMA. Kymriah: EPAR - Product Information 2025 [updated 06/11/2025]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf).
46. EMA. Yescarta: EPAR - Product Information 2025 [updated 08/12/2025]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf).
47. EMA. Breyanzi : EPAR - Product Information 2025 [updated 18/12/2025]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_de.pdf).
48. EMA. Brukinsa: EPAR - Product Information 2025 [updated 24/11/2025]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_de.pdf).
49. EMA. Zydelig: EPAR - Product information 2014 [updated 21/10/2024]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140918129578/anx\\_129578\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140918129578/anx_129578_de.pdf).
50. TEVA GmbH. Vincristinsulfat-TEVA 1 mg/ml Injektionslösung. Stand Juni 2024. 2024.
51. Baxter Deutschland GmbH. Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml. Stand April 2024. 2024.
52. Iacoboni G, Navarro V, Martín-López AA, Rejeski K, Kwon M, Jalowiec KA, et al. Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;42(2):205–17.
53. G-BA. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2024-B-302 Tafasitamab. 2025.
54. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received  $\geq 2$  Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1467–70.
55. Haydu JE, Abramson JS. CAR T-Cell therapies in lymphoma: current landscape, ongoing investigations, and future directions. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. 2021.
56. Jain MD, Smith M, Shah NN. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy. *Blood*. 2023;141(20):2430–42.
57. Onkopedia. CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen. 2025.
58. Rejeski K, Perez A, Sesques P, Hoster E, Berger C, Jentzsch L, et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;138(24):2499–513.
59. DGHO. CAR-T-Zelltherapie - Qualitätsgesicherte Durchführung in Deutschland: Version 29.1.2019. 2019.
60. BeiGene. BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln. Stand April 2024. 2024.
61. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol*. 2008;19(3):570–6.

62. Tan AC, Bagley SJ, Wen PY, Lim M, Platten M, Colman H, et al. Systematic review of combinations of targeted or immunotherapy in advanced solid tumors. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7).
63. Awan FT, Lapalombella R, Trotta R, Butchar JP, Yu B, Benson DM, Jr, et al. CD19 targeting of chronic lymphocytic leukemia with a novel Fc-domain–engineered monoclonal antibody. *Blood*. 2010;115(6):1204–13.
64. Gribben JG, Fowler N, Morschhauser F. Mechanisms of Action of Lenalidomide in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2803–11.
65. 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. *Blood*. 2019;134:4064.
66. Patra M, Augsberger C, Ginzel C, Polzer A, Landgraf K, Bartel D, et al. Combination of Tafasitamab (MOR208) and Lenalidomide Enhances Tumor Cell Death of B-Cell Lymphoma in Vitro2020.
67. Blanc V, Bousseau A, Caron A, Carrez C, Lutz RJ, Lambert JM. SAR3419: an anti-CD19-Maytansinoid Immunoconjugate for the treatment of B-cell malignancies. *Clin Cancer Res*. 2011;17(20):6448–58.
68. Katz BZ, Herishanu Y. Therapeutic targeting of CD19 in hematological malignancies: past, present, future and beyond. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(5):999–1006.
69. Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T, Shimada K, Ito M, Nakamura S, et al. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. *Blood*. 2009;113(20):4885–93.
70. Horna P, Nowakowski G, Boxhammer R, Endell J. COMPARATIVE ASSESSMENT OF SURFACE CD19 AND CD20 EXPRESSION ON B-CELL LYMPHOMAS FROM CLINICAL BIOPSIES. IMPLICATIONS FOR TARGETED THERAPIES. 2020.
71. Patra-Kneuer M, Chang G, Xu W, Augsberger C, Grau M, Zapukhlyak M, et al. Activity of tafasitamab in combination with rituximab in subtypes of aggressive lymphoma. *Front Immunol*. 2023;14:1220558.
72. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516–22.
73. Duell J, Alvarez Arias D, Klapper W, Reinke S, Eisele F, Larsen T, et al. CD19 expression is preserved following CD19-directed monoclonal antibody therapy with tafasitamab. *Blood*. 2025;146(Supplement 1):5515–.
74. Volgina A, Rumberger B, Johannsdottir H, Larsen TS, Alvarez Arias D. CD19 expression in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patient biopsies after treatment with tafasitamab. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16\_suppl):e19050–e.
75. Lownik J, Boiarsky J, Birhiray R, Merchant A, Mead M. Sequencing of Anti-CD19 Therapies in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2024;30(14):2895–904.
76. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Epcoritamab (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien). 2025.
77. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln

mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Epcoritamab (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien). 2025.

78. BeiGene Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Zanubrutinib (Brukinsa®), Modul 3A, Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben, Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. 2023.

79. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab) 2024 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6637/2024-06-06\\_AM-RL\\_XII-XIIIa\\_Zanubrutinib\\_D-1002\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6637/2024-06-06_AM-RL_XII-XIIIa_Zanubrutinib_D-1002_BAnz.pdf)].

80. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien, Kombination mit Obinutuzumab) 2024 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10539/2024-06-06\\_AM-RL\\_XII-XIIIa\\_Zanubrutinib\\_D-1002\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10539/2024-06-06_AM-RL_XII-XIIIa_Zanubrutinib_D-1002_TrG.pdf)].

81. ZfKD. Datenbankabfrage zu Fallzahlen (Prävalenz), Altersgruppen: 0 - 75+, Diagnose: Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C88), Geschlecht: männlich, weiblich, Intervall-Länge in Jahren: 1, 5, 10, 25, Jahre: 2019. 2025.

82. Edward Burn MC. Prevalence of rare blood cancers in Europe, Version 3.2. 2023.

83. Statista. Bevölkerung - Zahl der Einwohner in Deutschland von 2010 bis 2024 (in Millionen). 2025.

84. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Epcoritamab (Tepkinly®) Modul 3 A, Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphom (FL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie. 2024.

85. ZfKD. Datenbankabfrage Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. 2025.

86. DLH. Follikuläres Lymphom (FL). 2025.

87. Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A, Rivero A, Garrote M, Balague O, et al. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood Cancer J.* 2020;10(3):31.

88. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon EA. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025, Supplemental material. *Leuk Lymphoma.* 2022;63(1):54–63.

89. Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A, Rivero A, Garrote M, Balague O, et al. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience, Supplementary Table 1. *Blood Cancer J.* 2020;10(3):31.

90. Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A, Rivero A, Garrote M, Balague O, et al. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the

last four decades: a single-center experience, Supplementary Table 2. *Blood Cancer J.* 2020;10(3):31.

91. Incyte Corporation. Herleitung der Größe der Patientenpopulation. 2026.

92. GKV. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2021 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 31. März 2022. 2022.

93. ZfKD. Datenbankabfrage, Inzidenz, Rohe Rate, Altersgruppe 0 - 85+, Diagnose Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom (C82), Geschlecht: männlich, weiblich, Jahre 2018 - 2022. 2025.

94. Arndt V, Doege D, Fröhling S, Algül H, Bargou R, Bokemeyer C, et al. Kapazität der onkologischen Versorgung in deutschen onkologischen Spitzenzentren während der ersten 2 Jahre der COVID-19-Pandemie. *Forum.* 2022;37(5):372–6.

95. Richards M, Anderson M, Carter P, Ebert BL, Mossialos E. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. *Nat Cancer.* 2020;1(6):565–7.

96. ZfKD. Datenbankabfrage, Prävalenz, Rohe Rate, Altersgruppe 0 - 85+, Diagnose Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom (C82), Geschlecht: männlich, weiblich, Intervalllänge in Jahren: 1, Jahre 2015 - 2019. 2025.

97. Destatis. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Code: 12421-0001. 2025.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-11: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Tafasitamab	Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens einer Linie einer systemischen Therapie	28-tägiger-Zyklus: Zyklen 1-3: i.v. Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 Zyklen 4-12: i.v. Infusion an Tag 1 und 15	12 Zyklen	Zyklus 1-3: 4 Folgende Zyklen: 2	30
Lenalidomid		28-tägiger-Zyklus: Orale Gabe an den Tagen 1-21	12 Zyklen	21	252
Rituximab		28-tägiger-Zyklus: Zyklus 1: i.v. Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 Zyklen 2-5: i.v. Infusion an Tag 1	5 Zyklen	Zyklus 1: 4 Zyklus 2-5: 1	8
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>Quellen: (1-3). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels sowie der Wirkstoffe Lenalidomid und Rituximab sind den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Die Kombinationstherapie mit Tafasitamab wird in Zyklen von je 28 Tagen angewendet. In den Zyklen 1-3 wird Tafasitamab an den Tagen 1, 8, 15 und 22 intravenös verabreicht. Im 4.-12. Zyklus wird Tafasitamab an den Tagen 1 und 15 eingesetzt. Die empfohlene Dosis für Tafasitamab ist gewichtsabhängig und beträgt 12 mg pro kg Körpergewicht (1).

Die empfohlene Dosis Lenalidomid beträgt 20 mg oral einmal täglich und wird an den Tagen 1 bis 21 von maximal 12 Zyklen eingenommen (2). Für Rituximab beträgt die empfohlene Dosis 375 mg/m<sup>2</sup> und wird in Zyklus 1 wöchentlich, sowie an jedem ersten Tag der Zyklen 2 bis 5 intravenös verabreicht (3).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tafasitamab	Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens einer Linie einer systemischen Therapie	30	12 mg/kg KG	5 Flaschen à 200 mg pro Gabe = 30.000 mg (5*200 mg*30)
Lenalidomid		252	20 mg	5.040 mg 252 Tabletten à 20 mg
Rituximab		8	375 mg/m <sup>2</sup>	8 Flaschen à 100 mg pro Gabe = 6.400 mg (8*8*100 mg)
Quellen: (1-3). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Informationen zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit, die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs herangezogen wurden, entstammen den entsprechenden Fachinformationen der in Tabelle 3-12 genannten Arzneimittel.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht und Körperoberfläche wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus dem Mikrozensus 2021 zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,73 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg) (4). Für die Berechnung der Körperoberfläche wurde die Formel nach Du Bois verwendet (5). Daraus ergibt sich anhand der Folgenden Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,92 m<sup>2</sup>.

$$KOF \text{ (in m}^2\text{)} = 0,007184 \times (\text{Körpergröße in cm})^{0,725} \times (\text{Körpergewicht in kg})^{0,425}$$

Die Fachinformation von Tafasitamab beschreibt eine Dosierung von 12 mg/kg Körpergewicht. Die durchschnittliche Dosis von Tafasitamab wurde anhand des durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg ermittelt (1). Der Verbrauch von dem oral verabreichten Arzneimittel Lenalidomid wurde tablettengenau angegeben (2). Die durchschnittliche Dosis von Rituximab wurde anhand der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,92 m<sup>2</sup> ermittelt (3).

Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in Milligramm multipliziert.

Alle weiteren Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (6).

### **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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet*

wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tafasitamab (MINJUVI <sup>®</sup> ) 200 mg, 1 Stück)	654,48 €	617,10 € 35,61 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup>
Lenalidomid (LENALIDOMID 20 mg, 63 Hartkapseln)	117,32 €	107,17 € 8,39 €; 1,77 € <sup>c</sup> ;
Rituximab (TRUXIMA, 100 mg, 2 Stück)	319,81 €	303,40 € 14,64 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup>
Stand der Lauer-Taxe: 01.01.2026 a: 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 Quellen: (1-3). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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 unter Berücksichtigung der aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 01.01.2026 (6).

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tafasitamab	Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens einer Linie einer systemischen Therapie	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x pro Behandlung	30
		<u>Prämedikation</u> Paracetamol	1-2 Tabletten à 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 (200 mg/2 ml Injektionslösung) 5 mg/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.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Rituximab		HBV-Screening	1 Screening	1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x pro Behandlung	8
<p>a: 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 (1).</p> <p>Quellen: (1-3).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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.*

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde den Fachinformationen der jeweiligen in Tabelle 3-14 genannten Arzneimitteln entnommen (7-10).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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)	100,00 €
Paracetamol	0,10 €
Diphenhydramin	0,55 €
Cimetidin	2,26 €
Methylprednisolon	9,77 €
Hepatitis-B Oberflächen-Antigenstatus (GOP 32781)	5,06 €
Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,43 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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: 1. Quartal 2026) (11) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: Juni 2025) (12) sowie der Lauer-Taxe (Stand: 01.01.2026) entnommen.

*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 beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Tafasitamab	Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens einer Linie einer systemischen Therapie	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.000,00 €
		Prämedikationen für die ersten drei i.v.-Gaben	38,02 € - 45,08 €
Keine weiteren		k.A.	
HBV-Screening		10,49 €	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)		800,00 €	
Lenalidomid			
Rituximab			
Quellen: (1-3). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Tafasitamab	Erwachsene mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom nach mindestens einer Linie einer systemischen Therapie	86.307,61 €	38,02 € - 45,08 €	3.000,00 €	89.345,62 € - 89.352,68 €
Lenalidomid		428,68 €	0,00 €	0,00 €	428,68 €
Rituximab		8.719,38 €	10,49 €	800,00 €	9.529,87 €
<b>Gesamtkosten</b>					<b>99.304,17 € bis 99.311,23 €</b>
Quellen: (1-3).					

Die Jahrestherapiekosten pro Patienten für die Behandlung mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab liegen bei 99.304,17 € bis 99.311,23 €.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben wird für die Teilpopulation A von einem minimal steigenden Trend in den Patientenzahlen ausgegangen. Für die Teilpopulation B lässt sich keine belastbare Prognose ableiten. Daher wird insgesamt keine relevante Änderung der Patientenzahlen erwartet.

### Kontraindikationen

Eine Therapie mit Tafasitamab in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid ist kontraindiziert bei einer Überempfindlichkeit gegen einer dieser Wirkstoffe sowie der in Abschnitt 4.3 der Fachinformation genannten Bestandteile (1).

### **Therapieabbrüche**

Es traten nur in der pivotalen Studie inMIND in geringem Maße Therapieabbrüche auf. Im Verumarm traten bei 11 % der Patienten unerwünschte Ereignisse auf, die zu einem Therapieabbruch von Tafasitamab führten (13). Das Placebo wurde im Kontrollarm aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 7 % der Patienten abgebrochen. Darüber hinaus waren auch die Dosisanpassungen in beiden Studienarmen ebenfalls vergleichbar (74,1% unter Tafasitamab + R<sup>2</sup> gegenüber in 69,9% unter Placebo + R<sup>2</sup>).

### **Aufteilung ambulant und stationär**

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Tafasitamab (in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab) 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 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es lässt sich aufgrund von Unsicherheiten keine Aussage zu der Änderung der Versorgungsanteile und der beschriebenen Jahrestherapiekosten treffen.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der dargestellten Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (der jeweilige Stand ist den Fachinformationen sowie der Quellenangaben zu entnehmen). Die Berechnung der Kosten erfolgte mithilfe von Daten aus der Lauer-Taxe (Datenstand: 01.01.2026), der Hilfstaxe sowie des EBM des GKV-SV (Stand: 3. Quartal 2025).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. EMA. MINJUVI: EPAR - Produktinformation (nicht veröffentlicht) 2025 [updated 05.01.2026. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_de.pdf).
2. AbZ Pharma. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln. Stand März 2024. 2024.
3. EMA. MabThera: EPAR - Product Information 2025 [updated 06/05/2025. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_de.pdf).
4. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021. Stand 08. August 2025. 2025.
5. Du Bois DDB, E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989;5(5):303–11; discussion 12–3.
6. Incyte Corporation. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2026.
7. acis. Fachinformation Methylprednisolon acis® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Stand Dezember 2024. 2024.
8. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml. Stand Dezember 2013. 2013.
9. Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Emesan Tabletten 50 mg. Stand der Information Mai 2017. 2017.
10. Zentiva. Fachinformation PARACETAMOL ADGC 500 mg Tabletten. Stand Dezember 2024. 2024.
11. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), 1. Quartal 2026. 2026.
12. GKV-SV. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. März 2025. 2025.
13. Sehn LH, Hubel K, Luminari S, Scholz CW, Salar A, Paneesha S, et al. Tafasitamab, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory follicular lymphoma (inMIND): a global, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2025.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

Die folgenden Angaben wurden dem Anhang I (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Produktinformation) von Tafasitamab entnommen (1).

#### **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.

MINJUVI<sup>®</sup> ist 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 indiziert.

#### **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 Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollte 30 Minuten bis 2 Stunden vor der Tafasitamab-Infusion verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen während der ersten 3 Infusionen keine Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion 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) und/oder Glukokortikosteroide (z. B. Methylprednisolon) umfassen.

#### **Behandlung einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion**

Wenn eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftritt (Grad 2 und höher), muss die Infusion unterbrochen werden. Darüber hinaus muss 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 (siehe Tabelle 1).

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

### ***Kombination mit Lenalidomid***

Da MINJUVI® in Kombination mit Lenalidomid indiziert ist, sind die Empfehlungen zu prophylaktischen antithrombotischen Arzneimitteln in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid zu beachten.

### ***Dosierung***

#### *Empfohlene Dosis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL*

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 müssen Patienten Lenalidomid-Kapseln in der empfohlenen Initialdosis von 25 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus einnehmen. Die Startdosis und die nachfolgenden Dosierungen können gemäß der Fachinformation von Lenalidomid angepasst werden. MINJUVI® in Kombination mit Lenalidomid wird für bis zu zwölf Zyklen verabreicht.

Die Behandlung mit Lenalidomid muss nach maximal zwölf Zyklen der Kombinationstherapie beendet werden. Die Patienten sollten weiterhin die MINJUVI®-Infusionen als Monotherapie an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus erhalten, bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

#### *Empfohlene Dosis zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach mindestens einer systemischen Therapielinie*

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/m<sup>2</sup>, 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.

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.

### **Dosisanpassungen**

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

Tabelle 3-18: Dosisanpassungen im Fall von Nebenwirkungen

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Dosierung</b>
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 2 (mittelschwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die MINJUVI®-Infusion sofort unterbrechen und 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>

		Vitalzeichen stabil sind, kann die Infusionsrate alle 30 Minuten je nach Verträglichkeit bis zu der Rate erhöht werden, bei der die Reaktion aufgetreten ist.
	Grad 3 (schwer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die MINJUVI®-Infusion sofort unterbrechen und 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, ist die Infusion sofort zu beenden.</li> </ul>
	Grad 4 (lebensbedrohlich)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 4 (lebensbedrohlich) • 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</li> </ul>

		Thrombozyten auf $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ zurückgekehrt sind. Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.
	Neutrophilenzahl geringer als $1.000/\mu\text{l}$ für mindestens 7 Tage  oder  Neutrophilenzahl geringer als $1.000/\mu\text{l}$ mit einem Anstieg der Körpertemperatur auf $38\ ^\circ\text{C}$ oder höher oder Neutrophilenzahl geringer als $500/\mu\text{l}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MINJUVI® und Lenalidomid aussetzen und das große Blutbild wöchentlich überwachen, bis die Neutrophilenzahl <math>1.000/\mu\text{l}</math> oder höher beträgt.</li> <li>• MINJUVI® in der gleichen Dosis und Lenalidomid in einer geringeren Dosis wieder aufnehmen, wenn die Neutrophilen wieder auf <math>\geq 1\ 000/\mu\text{l}</math> angestiegen sind. Entnehmen Sie Dosisanpassungen der Fachinformation von Lenalidomid.</li> </ul>

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von MINJUVI® bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist bisher 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). 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). 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 während der ersten 30 Minuten 70 ml/h betragen. Danach sollte die Infusionsgeschwindigkeit 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<sup>®</sup> darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- MINJUVI<sup>®</sup> darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

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

### ***Gegenanzeigen***

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 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). Die Patienten müssen während der Infusion engmaschig überwacht werden. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren, wenn innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich Fieber, Schüttelfrost, Ausschlag oder Atemprobleme auftreten. Den Patienten sollte vor Beginn der Tafasitamab-Infusion eine Prämedikation verabreicht werden. Basierend auf der Schwere der Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion muss die Tafasitamab-Infusion unterbrochen oder abgesetzt werden und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Myelosuppression*

Die Behandlung mit Tafasitamab kann zu schwerwiegender und/oder schwerer Myelosuppression, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie, führen (siehe

Abschnitt 4.8). Das große Blutbild muss während der gesamten Behandlung und vor der Verabreichung jedes Behandlungszyklus überwacht werden. Basierend auf der Schwere der Nebenwirkungen sollte die Tafasitamab-Infusion ausgesetzt werden (siehe Tabelle 1). 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) muss in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit Neutropenie Grad 3 oder 4. Jegliche Symptome oder Anzeichen einer sich entwickelnden Infektion müssen 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), muss in Betracht gezogen werden. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, Anzeichen oder Symptome von Blutergüssen oder Blutungen sofort zu melden.

#### *Infektionen*

Tödlich verlaufende und schwerwiegende Infektionen, einschließlich opportunistischer 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 müssen angemessen überwacht werden. Die Patienten müssen 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.

#### *Progressive multifokale Leukoenzephalopathie*

Während der Kombinationstherapie mit Tafasitamab wurde über progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) berichtet. Die Patienten müssen auf neue oder sich verschlechternde neurologische Symptome oder Anzeichen, die auf eine PML hindeuten könnten, überwacht werden. PML-Symptome sind unspezifisch und können je nach betroffener Hirnregion variieren. Dazu gehören Änderungen des psychischen Zustands, Gedächtnisverlust, Sprachstörungen, motorische Ausfälle (Hemiparese oder Monoparese), Ataxie der Gliedmaßen, Gangataxie und Visussymptome wie Hemianopie und Diplopie. Bei Verdacht auf PML muss die Anwendung von Tafasitamab sofort abgebrochen werden. Eine Überweisung an einen Neurologen sollte erwogen werden. Geeignete diagnostische Maßnahmen können eine MRT-Untersuchung, eine Untersuchung des Liquors auf JC-Virus-DNA und eine erneute neurologische Untersuchung sein. Wenn eine PML bestätigt wird, muss Tafasitamab dauerhaft abgesetzt werden.

### *Tumorlysesyndrom*

Patienten mit hoher Tumorlast und hoch proliferativen Tumoren können ein erhöhtes Risiko für ein Tumorlysesyndrom aufweisen. Über Fälle von Tumorlysesyndrom wurde während der Behandlung mit Tafasitamab berichtet. Entsprechende Maßnahmen/Prophylaxe in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien müssen vor der Behandlung mit Tafasitamab erfolgen. Die Patienten während der Behandlung mit Tafasitamab engmaschig auf ein Tumorlysesyndrom überwachen.

### *CD19-negative oder CD20-negative Erkrankung*

Es liegen keine Daten über Patienten mit CD19-negativem oder CD20-negativem FL vor, die mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab behandelt wurden, und es ist möglich, dass Patienten mit CD19-negativem oder CD20-negativem FL im Vergleich zu Patienten mit CD19- positivem und CD20-positivem FL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile der Behandlung von Patienten mit CD19-negativem oder CD20-negativem FL mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Rituximab sollten abgewogen 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. Dieses Arzneimittel enthält 5,0 mg Polysorbat 20 pro 5 Durchstechflaschen. Polysorbat 20 kann allergische Reaktionen hervorrufen.

### ***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 müssen 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). 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).

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).

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

MINJUVI<sup>®</sup> 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*

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL Die Sicherheit von Tafasitamab bei Patienten mit DLBCL wurde in der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie L-MIND an 81 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL untersucht. Die Patienten

erhielten 12 mg Tafasitamab/kg intravenös in Kombination mit Lenalidomid über maximal 12 Zyklen, gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität.

Die mediane Dauer der Behandlung mit Tafasitamab betrug 7,7 Monate. Die häufigsten Nebenwirkungen waren: Infektionen (73 %), Neutropenie (51 %), Asthenie (40 %), Anämie (36 %), Diarrhoe (36 %), Thrombozytopenie (31 %), Husten (26 %), periphere Ödeme (24 %), Fieber (24 %), verminderter Appetit (22 %). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Infektion (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 %).

#### *Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach mindestens einer systemischen Therapielinie*

Die Sicherheit von Tafasitamab bei Patienten mit FL wurde in der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Phase-III-Studie inMIND an 652 Patienten untersucht, darunter 546 Studienteilnehmer mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) folliculärem Lymphom und 106 Studienteilnehmer mit r/r Marginalzonenlymphom. Die Patienten erhielten 12 mg Tafasitamab/kg (n = 327) oder Placebo (n = 325) intravenös in Kombination mit 375 mg Rituximab/m<sup>2</sup> intravenös (über maximal 5 Zyklen) und 20 mg Lenalidomid oral (über maximal 12 Zyklen). Die Behandlung mit Tafasitamab wurde nach 12 Zyklen beendet. 83 % der Patienten, die Tafasitamab erhielten, wurden 6 Monate oder länger behandelt. Die mediane Dauer der Behandlung mit Tafasitamab betrug 322 Tage.

In der inMIND-Studie waren die häufigsten Nebenwirkungen Infektionen (68 %), einschließlich Virusinfektionen (41 %) und bakteriellen Infektionen (27 %); Neutropenie (57 %), Ausschlag (36,4 %), Asthenie (34,9 %), Fieber (19 %), Thrombozytopenie (17 %), Anämie (17 %), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (15,9 %), Pruritus (15,6 %) und Kopfschmerzen (10,4 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Infektionen (26 %), einschließlich Virusinfektionen (13 %) und bakteriellen Infektionen (6 %); febrile Neutropenie (2,8 %), akute Nierenfunktionseinschränkung (2,8 %) und Fieber (1,8 %). 11,6 % der Patienten brachen die Behandlung mit Tafasitamab aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft ab. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Absetzen von Tafasitamab führten, waren Virusinfektionen (2,4 %), einschließlich COVID-19 (1,5 %) und COVID-19-Lungenentzündung (1,2 %), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (0,9 %) und Fieber (0,9 %). Eine Dosisanpassung oder Unterbrechung der Tafasitamab-Behandlung aufgrund von

Nebenwirkungen erfolgte bei 74,9 % der Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung mit Tafasitamab führten, waren Neutropenie (38,8 %) und Virusinfektionen (23,9 %), einschließlich COVID-19 (21,1 %) und COVID-19- Lungenentzündung (3,7 %).

#### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen für Tafasitamab sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgelistet.

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 Kombination mit Lenalidomid in der klinischen Studie MOR208C203 (L-MIND) erhielten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Bakterielle, Virus- und Pilzinfektionen, einschließlich opportunistische Infektionen mit tödlichem Ausgang (z. B. bronchopulmonale Aspergillose, Bronchitis, Pneumonie und Harnwegsinfektion)
	Häufig	Sepsis (einschließlich neutropenische Sepsis)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Basalzellkarzinom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie
	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	Sehr häufig	Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen,

Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Abdominalschmerz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie, Transaminasen erhöht (beinhaltet ALT und/oder AST erhöht), Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag (beinhaltet verschiedene Arten von Ausschlag, z. B. Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, erythematöser Hautausschlag)
	Häufig	Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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, 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

Tabelle 3-20: Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL, die Tafasitamab in Kombination mit Rituximab und Lenalidomid in INCMOR 0208-301 (inMIND) erhielten

Systemorganklasse / Nebenwirkung	Häufigkeit, alle Grade	Häufigkeit, Grad 3-4
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Virusinfektionen	Sehr häufig	Sehr häufig
Bakterielle Infektionen	Sehr häufig	Häufig
Pneumonie	Sehr häufig	Häufig
Bronchitis	Häufig	-
Sepsis	Häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie	Sehr häufig	Häufig
Anämie	Sehr häufig	Häufig
Febrile Neutropenie	Häufig	Häufig
Leukopenie	Häufig	Gelegentlich

<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Tumorlysesyndrom	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Diarrhoe	Sehr häufig	Gelegentlich
Obstipation	Sehr häufig	Gelegentlich
Abdominalschmerz	Sehr häufig	-
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Ausschlag	Sehr häufig	Häufig
Pruritus	Sehr häufig	Gelegentlich
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Asthenie	Sehr häufig	Häufig
Fieber	Sehr häufig	Häufig
Schüttelfrost	Häufig	-
<b>Untersuchungen</b>		
ALT erhöht	Häufig	Gelegentlich
AST erhöht	Häufig	Gelegentlich
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig	Gelegentlich

### **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). 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. Die Myelosuppression führte bei 41 % der Patienten zu einer Unterbrechung der Tafasitamab-Behandlung und bei 1,2 % zum Absetzen von Tafasitamab. In der inMIND-Studie trat eine Myelosuppression (d. h. Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie oder Anämie) bei 63,3 % der mit Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab behandelten Patienten (Tafasitamab-Gruppe) und bei 63,1 % der mit Lenalidomid und Rituximab behandelten Patienten (Placebo-Gruppe) auf. Zu den hämatologischen Nebenwirkungen mit Grad 4 gehörten Neutropenie, Thrombozytopenie und febrile Neutropenie. Die Myelosuppression führte bei 42,8 % der Patienten zu einer Unterbrechung der Tafasitamab-Behandlung und bei 1,5 % zum Absetzen von Tafasitamab. Die Myelosuppression wurde durch eine Reduktion oder Unterbrechung von Lenalidomid bzw. Unterbrechung von Tafasitamab und/oder Rituximab behandelt. Darüber hinaus wurden

schwere Neutropenien durch die Verabreichung von G-CSF behandelt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Neutropenie/febrile Neutropenie*

In der L-MIND-Studie betrug die Inzidenz von Neutropenie 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). In der inMIND-Studie betrug die Inzidenz von Neutropenie 56,9 % in der Tafasitamab-Gruppe (Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab) und 54,2 % in der Placebo-Gruppe (Lenalidomid und Rituximab). Die Inzidenz von Neutropenie Grad 3 und 4 betrug in der Tafasitamab-Gruppe 46,8 % und in der Placebo-Gruppe 45,5 %. Die Inzidenz von febrilen Neutropenien Grad 3 und 4 betrug in der Tafasitamab-Gruppe 4,3 % und 3,4 % in der Placebo-Gruppe. Die mediane Dauer einer Neutropenie als Nebenwirkung betrug 11 Tage (Bereich 1 - 433 Tage). Die mediane Dauer einer febrilen Neutropenie betrug 5 Tage (Bereich 1 - 57 Tage); die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Neutropenie betrug 57 Tage (Bereich 1 - 338 Tage); die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer febrilen Neutropenie betrug 77 Tage (Bereich 3 - 304 Tage).

#### *Thrombozytopenie*

In der L-MIND-Studie betrug die Inzidenz von Thrombozytopenie 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). In der inMIND-Studie betrug die Inzidenz von Thrombozytopenie 17,1 % in der Tafasitamab-Gruppe (Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab) und 20,6 % in der Placebo-Gruppe (Lenalidomid und Rituximab). Die Inzidenz von Thrombozytopenie Grad 3 und 4 betrug in der Tafasitamab-Gruppe 6,4 % und in der Placebo-Gruppe 9,8 %. Die mediane Dauer einer Thrombozytopenie betrug 16 Tage (Bereich 2 - 434 Tage); die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Thrombozytopenie betrug 33 Tage (Bereich 1 - 324 Tage).

#### *Anämie*

In der L-MIND-Studie betrug die Inzidenz von Anämie 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). In der inMIND-Studie betrug die Inzidenz von Anämie 17,1 % in der Tafasitamab-Gruppe (Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab) und 14,5 % in der Placebo-Gruppe (Lenalidomid und Rituximab). Die Inzidenz von Anämie Grad 3 und 4 betrug in der Tafasitamab-Gruppe 6,4 % und in der Placebo-Gruppe 6,5 %. Die mediane Dauer

einer Anämie als Nebenwirkung betrug 23 Tage (Bereich 1 - 432 Tage); die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Anämie betrug 49 Tage (Bereich 1 - 274 Tage).

### *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). Infektionen führten bei 27 % zu einer Dosisunterbrechung von Tafasitamab und bei 4,9 % zum Absetzen von Tafasitamab. In der inMIND-Studie traten Infektionen bei 52,3 % der Patienten in der Tafasitamab-Gruppe (Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab) und bei 45,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (Lenalidomid und Rituximab) auf. Virusinfektionen traten bei 41,3 % der Patienten in der Tafasitamab-Gruppe und bei 32 % in der Placebo-Gruppe auf. Bakterielle Infektionen traten bei 27,2 % der Patienten in der Tafasitamab-Gruppe und bei 25,2 % in der Placebo-Gruppe auf. Die Inzidenz von Virusinfektionen Grad 3 und 4 betrug in der Tafasitamab-Gruppe 11,6 % und in der Placebo-Gruppe 4,6 %. Die Inzidenz von bakteriellen Infektionen Grad 3 und 4 betrug in der Tafasitamab-Gruppe 7,6 % und in der Placebo-Gruppe 7,7 %. Die Infektionen verliefen bei 3 Patienten in der Tafasitamab-Gruppe tödlich (zwei Fälle von COVID-19 und ein Fall von Sepsis). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Infektion  $\geq$  Grad 3 betrug 10 Tage (2 - 311 Tage). Empfehlungen für die Behandlung von Infektionen sind in Abschnitt 4.4 aufgeführt.

### *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion*

In der L-MIND Studie traten bei 6 % der Patienten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auf. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion waren Grad 1 und klangen am Tag des Auftretens ab. Achtzig Prozent dieser Reaktionen traten während Zyklus 1 oder 2 auf. In der inMIND-Studie traten bei 15,9 % der Patienten in der Tafasitamab-Gruppe (Tafasitamab, Lenalidomid und Rituximab) und bei 15,1 % in der Placebo-Gruppe (Lenalidomid und Rituximab) Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion auf. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion Grad 3 traten bei 6,1 % der Patienten in der Tafasitamab-Gruppe auf. In der Tafasitamab-Gruppe traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei 15,3 % der Patienten während Zyklus 1, bei 1,3 % der Patienten während Zyklus 2 und bei 0,3 % der Patienten während Zyklus 3 auf. Zu den Symptomen gehörten Schüttelfrost, Flush, Dyspnoe, Hypertonie und Ausschlag (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Immunogenität*

Bei 245 Patienten, die in den ersten klinischen Studien 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. 327 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem

follikulärem Lymphom oder rezidiviertem oder refraktärem Marginalzonenlymphom, die im Rahmen der inMIND-Studie mit Tafasitamab behandelt wurden, wurden auf Anti-Arzneimittel-Antikörper (engl. anti-drug antibodies, ADAs) untersucht. Die Inzidenz von behandlungsbedingten ADAs durch Tafasitamab lag bei 0,9 % (3/327) unter Verwendung eines bridging Enzymimmunoassays (ELISA). Es konnten keine neutralisierenden Antikörper nachgewiesen werden. Es gab keine offensichtlichen klinisch bedeutsamen Auswirkungen von ADAs auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit oder Wirksamkeit von Tafasitamab während der medianen Behandlungsdauer von 322,5 Tagen.

### ***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 (engl. treatment-emergent adverse event, TEAE) (55 %) vor, als bei Patienten ≤ 65 Jahre (44 %). Von den 274 Patienten mit FL, die in der inMIND-Studie mit Tafasitamab behandelt wurden, waren 50 % ≥ 65 Jahre alt und 20 % ≥ 75 Jahre alt. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in Bezug auf Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten festgestellt, jedoch kann eine höhere Empfindlichkeit einiger älterer Personen nicht ausgeschlossen werden.

#### *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 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.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

*Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

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.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

*Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

### 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 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig im
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 die Wirksamkeit von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid zu bestätigen, und das Sicherheitsprofil 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 diffusum großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) vorlegen.	Dezember 2026

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

*Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die folgenden Angaben wurden dem Risk-Management-Plan (RMP) entnommen (2).

#### Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen

Wichtige 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 identifiziert oder potenziell betrachtet werden.

- Identifizierte Risiken sind Bedenken, für die hinreichende Belege für einen Zusammenhang mit der Anwendung von MINJUVI® bestehen.
- Potenzielle 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 weiterer Bewertung bedarf.
- 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 3-21: Liste der bedeutsamen Risiken und fehlenden Informationen

<b>Bedeutsame identifizierte Risiken</b>	Keine Risiken
<b>Bedeutsame potenzielle Risiken</b>	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
<b>Fehlende Informationen</b>	Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit Anwendung bei Patienten, die kürzlich B-Zell-depletierende Medikamente oder eine Chemotherapie erhalten haben Langzeitsicherheit

### Zusammenfassung bedeutsamer Risiken

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Risiko</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
<b>Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)</b>	<p><u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobegrenzung empfehlen:</u></p> <p>Die Patienten sollten auf neue oder sich verschlimmernde neurologische Symptome oder Anzeichen, die auf eine PML hindeuten könnten, überwacht werden. Bei Verdacht auf eine PML muss die weitere Gabe von Tafasitamab sofort ausgesetzt werden. Eine Überweisung an einen Neurologen sollte in Betracht gezogen werden. Zu den geeigneten diagnostischen Maßnahmen können eine MRT-Untersuchung, eine Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit auf JC-Virus-DNA und wiederholte neurologische Untersuchungen gehören. Wenn PML bestätigt wird, muss die Behandlung mit Tafasitamab dauerhaft</p>	<p><u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>

	<p>abgebrochen werden (Fachinformation Abschnitt 4.4).</p> <p>PML ist eine sehr seltene und lebensbedrohliche Infektion des Gehirns. Den Patienten wird empfohlen, ihren Arzt unverzüglich zu informieren, wenn sie Symptome wie Gedächtnisverlust, Sprachstörungen, Gehstörungen oder Sehstörungen bemerken. Wenn eines dieser Symptome vor oder während der Behandlung mit MINJUVI® auftrat oder der Patient Veränderungen bemerkte, muss umgehend ein Arzt kontaktiert werden (Packungsbeilage Abschnitt 2).</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine</p>	
<p><b>Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit</b></p>	<p><u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.6 und 5.3</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobegrenzung empfehlen:</u></p> <p>Die Behandlung mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sollte bei weiblichen Patienten nur begonnen werden, wenn eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde (Fachinformation Abschnitt 4.6).</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit Tafasitamab und mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden (Fachinformation Abschnitt 4.6).</p> <p>Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, ihren Arzt zu informieren, wenn sie während der Behandlung mit Tafasitamab schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, da dies zu einer Schädigung des ungeborenen Kindes führen kann (Fachinformation Abschnitt 4.6 und Packungsbeilage Abschnitt 2). Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft, die zu einer B-Zell-Depletion beim Fötus führen kann, sollten Neugeborene auf eine B-Zell-Depletion überwacht und Impfungen mit Lebendimpfstoffen verschoben werden, bis sich die B-Zellzahl des Säuglings erholt hat (Fachinformation Abschnitt 4.6).</p> <p>Tafasitamab wird in Kombination mit Lenalidomid für bis zu 12 Zyklen verabreicht. Lenalidomid eine embryofetale Schädigung verursachen und ist in</p>	<p><u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen:</u> Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Keine</p>

	<p>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 empfohlen, während der Behandlung mit Tafasitamab und mindestens 3 Monate nach Behandlungsende eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden (Packungsbeilage Abschnitt 2).</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen:</u></p> <p>Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p>	
<p><b>Anwendung bei Patienten, die kürzlich B-Zell-depletierende Medikamente oder eine Chemotherapie erhalten haben</b></p>	<p><u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.4</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> <p><u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobegrenzung empfehlen:</u></p> <p>Das große Blutbild ist während der gesamten Behandlung und vor der Verabreichung jedes Behandlungszyklus zu überwachen. Bei Zytopenie kann eine Verzögerung, Dosisreduktion oder das Absetzen von Lenalidomid und/oder eine Verzögerung oder das Absetzen von Tafasitamab erforderlich sein (Fachinformation, Abschnitt 4.4).</p> <p>Patienten sind darauf hinzuweisen, Anzeichen oder Symptome von Fieber oder andere Anzeichen einer möglichen Infektion, wie Schüttelfrost, Husten oder Schmerzen beim Wasserlassen, oder Anzeichen oder Symptome von Blutergüssen oder Blutungen unverzüglich zu melden (Fachinformation Abschnitt 4.4).</p> <p>Den Patienten wird empfohlen, ihren Arzt unverzüglich zu informieren, wenn sie Fieber von 38 Grad Celsius oder mehr, Schüttelfrost, Husten oder Schmerzen beim Wasserlassen oder Anzeichen von Blutergüssen oder Blutungen bemerken (Packungsbeilage Abschnitt 2).</p> <p><u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen:</u></p> <p>Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel</p> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p>	<p><u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen:</u></p> <p>Keine</p> <p><u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u></p> <p>Keine</p>

<b>Langzeitsicherheit</b>	<u>Angaben zu routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine <u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Risikobegrenzung empfehlen:</u> Nicht anwendbar <u>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen:</u> Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen:</u> Keine <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</u> Keine
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

*Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

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.*

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation und dem Risk-Management-Plan entnommen (1, 2).

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

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.*

1. EMA. MINJUVI: EPAR - Produktinformation (nicht veröffentlicht) 2025 [updated 05.01.2026. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_de.pdf).
2. Incyte Biosciences Distribution B.V. Risk Management Plan for MINJUVI® (Tafasitamab): RMP version to be assessed as part of this application: 4.0; Date of final sign-off 11 November 2025. 2025.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
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 während der ersten 30 Minuten 70 ml/h betragen. Danach sollte die Infusionsgeschwindigkeit 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 aufgeführten Dosisanpassungen in Betracht ziehen.</li> <li>• MINJUVI® darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.</li> </ul> <p>MINJUVI® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.</p>	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation: Dezember 2025 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, 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 3-10 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23 sind bereits vollständig im aktuell gültigen EBM (Stand: 1. Quartal 2026) abgebildet (2).

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

Stand: 1. Quartal 2026 (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 Patientengruppen.*

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

Nicht zutreffend.

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

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

1. EMA. MINJUVI: EPAR - Produktinformation (nicht veröffentlicht) 2025 [updated 05.01.2026. Available from: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_de.pdf).
2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), 1. Quartal 2026. 2026.

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

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

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

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

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

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

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

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

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
Nicht zutreffend.								
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

Nicht zutreffend.