



IQWiG-Berichte – Nr. 1258

**Tafasitamab
(diffuses großzelliges B-Zell-
Lymphom) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G21-26
Version: 1.0
Stand: 13.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tafasitamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.09.2021

Interne Auftragsnummer

G21-26

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christopher Kunigkeit
- Christiane Balg
- Reza Fathollah-Nejad
- Sarah Mostardt

Schlagwörter

Tafasitamab, Lymphom – großzelliges – diffuses, B-Zell-, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Tafasitamab, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	15
3.2.1 Behandlungsdauer	15
3.2.2 Verbrauch	16
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	16
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	16
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	17
3.2.6 Versorgungsanteile	17
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	18
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	18
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	18
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	19
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20
5 Literatur	21
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	18
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	19

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CORAL	Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
DLBCL	Diffuse large B-Cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
R-DHAP	Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin
R-GemOx	Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin, und Etoposid
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Tafasitamab ist ein Arzneimittel zur Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL). Tafasitamab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

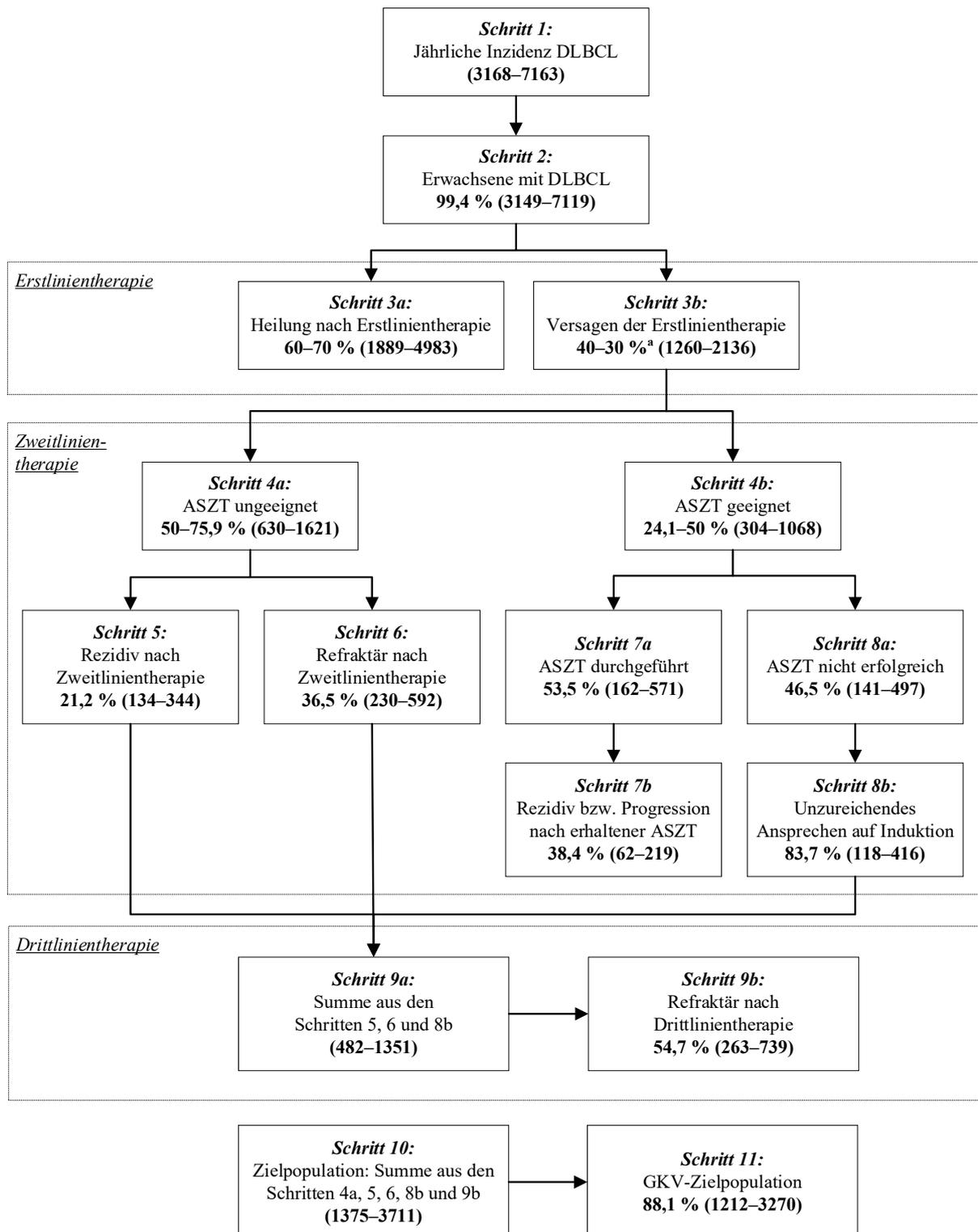
Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung DLBCL nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Tafasitamab wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten. Das Vorgehen des pU ist in der folgenden Abbildung 1 schematisch dargestellt und wird anschließend beschrieben und bewertet.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
a. Der pU multipliziert 40 % mit der Untergrenze der Anzahl aus Schritt 2 und 30 % mit der Obergrenze.
ASZT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Jährliche Inzidenz DLBCL

Als Ausgangspunkt ermittelt der pU eine Spanne für die jährliche Inzidenz des DLBCL.

Die Untergrenze beruht auf einer Publikation zum HAEMACARE-Projekt, in der für verschiedene Erkrankungen die Inzidenz auf Grundlage der Daten 44 europäischer Krebsregister aus den Jahren 2000 bis 2002 angegeben ist [3]. Für diffuse B-Zell-Lymphome (Codes 9675, 9678–9680 und 9684 gemäß der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, 3. Ausgabe) beträgt die berichtete Inzidenzrate 3,81 pro 100 000 Personen. Diese Angabe überträgt der pU auf die Bevölkerungszahl gemäß der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes für den Stichtag 31.12.2020 (83 155 031 [4]). Auf dieser Grundlage geht er als Untergrenze von einer Anzahl von 3168 jährlich neu entdeckter Patientinnen und Patienten mit DLBCL aus.

Die Obergrenze schätzt der pU mithilfe der vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2017 berichteten 5-Jahres-Prävalenz von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), die auf den Codes C82–88 gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) basiert [5]. Der Datenbank des ZfKD ist zum Datenstand vom 16.03.2021 eine Anzahl von 61 748 Fällen mit dieser Erkrankung zu entnehmen. Diese dividiert der pU durch 5. Er geht außerdem davon aus, dass der Anteil des DLBCL an allen NHL 30 bis 58 % beträgt; dafür stützt er sich auf die Leitlinie der European Society for Medical Oncology [6]. Daraus resultiert nach Angabe des pU eine Anzahl von 3705 bis 7163 Patientinnen und Patienten mit DLBCL.

Zusammenfassend ermittelt der pU in Schritt 1 eine jährliche Inzidenz von 3168 bis 7163 Patientinnen und Patienten mit DLBCL in Deutschland.

Schritt 2: Erwachsene mit DLBCL

Anschließend berechnet der pU den Anteil der Erwachsenen an den Patientinnen und Patienten mit DLBCL auf Grundlage der tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2018 [7]. Diese Daten enthalten für die vierstelligen ICD-10-Codes die Fallzahl der aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Patientinnen und Patienten nach Altersgruppen. Im Berichtsjahr 2018 waren von den 31 734 Patientinnen und Patienten mit DLBCL (ICD-10-Code C83.3) 31 540 mindestens 18 Jahre alt. Daraus leitet der pU einen Anteil der Erwachsenen von 99,4 % ab. Durch Übertragung dieses Anteils auf das Ergebnis aus Schritt 1 resultiert eine Anzahl von 3149 bis 7119 Erwachsenen mit DLBCL.

Schritt 3: Erstlinientherapie

In Schritt 3 unterteilt der pU die Patientinnen und Patienten danach, ob sie nach einer Erstlinientherapie geheilt sind oder ein Therapieversagen stattfindet.

Schritt 3a: Heilung nach Erstlinientherapie

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu bestimmen, die nach einer Erstlinientherapie geheilt sind, greift der pU auf Angaben zu einer Heilungsrate in Höhe von 60 bis 70 % zurück, die in der DLBCL-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [8] ohne Quellenangabe genannt wird.

Zusätzlich verweist der pU auf Publikationen von Mougiakakos et al. und Gisselbrecht et al. [9,10], die mit Bezug zur Standarderstlinientherapie einen Anteil von 60 % der Patientinnen und Patienten mit einer Heilung bzw. einer kompletten und dauerhaften Remission ausweisen. Zudem sprechen Mougiakakos et al. von einem Anteil von 40 % mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung [9] und Gisselbrecht et al. führen aus, dass der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Rezidiv zwischen 30 und 40 % liegt und zusätzlich 10 % eine refraktäre Erkrankung aufweisen [10]. Während in der Publikation von Mougiakakos et al. [9] keine Quelle für diese Aussagen enthalten ist, verweist der Review von Gisselbrecht et al. [10] auf eine französische Studie, in der Patientinnen und Patienten unter anderem mit 8 Zyklen Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) behandelt wurden [11,12].

Der pU überträgt die Heilungsrate von 60 bis 70 % auf die Anzahl aus Schritt 2. Daraus folgt eine Anzahl von 1889 bis 4983 Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinientherapie als geheilt gelten und damit nicht zur Zielpopulation von Tafasitamab zählen.

Schritt 3b: Versagen der Erstlinientherapie

Im Umkehrschluss zu Schritt 3a nimmt der pU an, dass 30 bis 40 % der Patientinnen und Patienten nach der Erstlinientherapie eine refraktäre Erkrankung aufweisen oder ein Rezidiv erleiden. Er multipliziert 40 % mit der Untergrenze der Anzahl aus Schritt 2 und 30 % mit der Obergrenze. Somit berechnet er eine Anzahl von 1260 bis 2136 Patientinnen und Patienten, bei denen die Erstlinientherapie versagt. Diese bildet die Grundlage für die nachfolgenden Berechnungen.

Schritte 4 bis 8: Zweitlinientherapie

In den Schritten 4 bis 8 unterteilt der pU die Patientinnen und Patienten aus Schritt 3b nach ihrem Therapieverlauf in der Zweitlinientherapie.

Schritt 4a: Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT ungeeignet ist

Der pU geht davon aus, dass von den Patientinnen und Patienten, bei denen die Erstlinientherapie versagt, ein Anteil in Höhe von 50 bis 75,9 % nicht für eine ASZT infrage kommt.

Die Untergrenze der Anteilsspanne entnimmt er aus dem zuvor bereits erwähnten Review von Gisselbrecht et al. [10]. Dort wird der Anteil mit Verweis auf eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma [CORAL]) genannt, in der folgende Therapien für vorbehandelte DLBCL-Patientinnen und Patienten miteinander verglichen wurden [13,14]: 3 Zyklen Rituximab in Kombination mit Ifosfamid,

Carboplatin, und Etoposid (R-ICE) vs. 3 Zyklen Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin (R-DHAP) jeweils gefolgt von einer Hochdosistherapie und ASZT mit oder ohne Rituximab-Erhaltungstherapie. Gisselbrecht et al. zufolge konnten sich von den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern 50 % einer ASZT unterziehen, während bei einem ebenso hohen Anteil davon keine ASZT stattfand [10].

Für die Obergrenze der Anteilsspanne stützt sich der pU auf das Alter der Patientinnen und Patienten. Der DGHO-Leitlinie zufolge stellt bei einem Alter unterhalb des 60. Lebensjahres aber auch bei älteren Patientinnen und Patienten ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit ASZT die Standardtherapie im Fall eines Rezidivs dar [8]. Auf Grundlage der tiefgegliederten Krankenhausdiagnosedaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2018 trifft der pU die Annahme, dass 75,9 % der Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode C83.3 ≥ 60 Jahre alt sind [7]. Diesen Anteilswert legt er als Obergrenze für diesen Herleitungsschritt zugrunde.

Ausgehend von der aus Schritt 3b resultierenden Anzahl berechnet der pU mithilfe der genannten Anteilsspanne eine Anzahl von 630 bis 1621 Patientinnen und Patienten mit einem refraktären oder rezidierten DLBCL, für die eine ASZT nicht infrage kommt.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT geeignet ist

Im Umkehrschluss zu Schritt 4a veranschlagt der pU eine Anteilsspanne von 24,1 bis 50 % für die Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT infrage kommt. Dies entspricht, ausgehend von der Anzahl aus Schritt 3b, einer Anzahl von 304 bis 1068 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT ungeeignet ist und die nach der Zweitlinientherapie ein Rezidiv erleiden

Der pU trifft die Annahme, dass von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 4a ein Anteil von 21,2 % nach der Zweitlinientherapie ein Rezidiv erleidet. Dies beruht auf einer französischen Studie, in der die Behandlung mit Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) bei Patientinnen und Patienten untersucht wurde, für die eine Hochdosistherapie ungeeignet war [15]. Die untersuchte Behandlung bestand aus 4 Zyklen als Induktion und konnte im Fall eines mindestens partiellen Ansprechens um weitere 4 Zyklen (Konsolidierung) verlängert werden [15]. Von den zwischen Januar 2002 und Juni 2005 eingeschlossenen 46 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern hatten 33 ein DLBCL [15]. Davon sprachen den Angaben des pU zufolge 81,8 % mindestens partiell auf die Induktion an. Davon wiederum sei es bei 25,9 % nach der Konsolidierung zu einer Progression gekommen. Aus diesen beiden Angaben berechnet der pU den zuvor genannten Anteil ($81,8 \% \times 25,9 \% \approx 21,2 \%$).

Durch Multiplikation der Anzahl aus Schritt 4a mit 21,2 % ermittelt der pU in Schritt 5 eine Anzahl von 134 bis 344 Patientinnen und Patienten.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT ungeeignet ist und die nach der Zweitlinientherapie eine refraktäre Erkrankung aufweisen

Um unter den Patientinnen und Patienten aus Schritt 4a die Anzahl derjenigen zu berechnen, die nach der Zweitlinientherapie eine refraktäre Erkrankung haben, zieht der pU erneut eine Veröffentlichung zur CORAL-Studie heran [13]. Dieser ist zu entnehmen, dass nach der Salvage-Therapie mit R-ICE, aber vor der in der Studie intendierten ASZT, 63,5 % der Patientinnen und Patienten mindestens ein partielles Ansprechen erreichten [13]. Der pU nimmt an, dass dieses Resultat auch auf diejenigen übertragbar ist, die nicht für eine ASZT infrage kommen. Im Umkehrschluss veranschlagt er für die Anzahl aus Schritt 4a einen Anteil von 36,5 % mit nach Zweitlinientherapie refraktärer Erkrankung.

Aus diesem Schritt resultiert somit eine Anzahl von 230 bis 592 Patientinnen und Patienten.

Schritt 7a: Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT geeignet ist und bei denen diese auch durchgeführt wird

Der pU geht in seiner Berechnung davon aus, dass von den Patientinnen und Patienten, für die grundsätzlich eine ASZT infrage kommt (siehe Schritt 4b), nur bei einem Teil tatsächlich eine solche Behandlung stattfindet. Zur Quantifizierung des entsprechenden Anteils stützt sich der pU auf eine weitere Publikation mit Daten aus der CORAL-Studie [16]. Dieser ist zu entnehmen, dass von 477 Patientinnen und Patienten, die zunächst die Salvage-Therapie erhalten hatten, 255 anschließend die vorgesehene Hochdosistherapie und ASZT erhalten haben [16]. Dies entspricht einem Anteil von 53,5 %, den der pU auf die Anzahl aus Schritt 4b überträgt.

Aus dieser Vorgehensweise ergibt sich eine Anzahl von 162 bis 571 Patientinnen und Patienten mit erhaltener ASZT.

Schritt 7b: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv bzw. Progression nach erhaltener ASZT

Im Anschluss trifft der pU die Annahme, dass von den Patientinnen und Patienten nach erhaltener ASZT aus Schritt 7a ein Anteil von 38,4 % eine Progression der Erkrankung erleidet. Auch für diesen Anteilswert verweist der pU auf die CORAL-Studie; die von ihm zitierte Publikation fokussiert sich auf 242 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die nach der Hochdosistherapie und ASZT entweder eine Rituximab-Erhaltungstherapie erhielten oder beobachtet wurden [14]. Der Publikation ist zu entnehmen, dass über beide Gruppen 93 Patientinnen und Patienten (ca. 38,4 %) ein Rezidiv bzw. eine Progression erlitten [14].

Der pU multipliziert den Anteil in Höhe von 38,4 % mit der Anzahl aus Schritt 7a, woraus eine Anzahl von 62 bis 219 Patientinnen und Patienten resultiert. Diese berücksichtigt der pU jedoch nicht als Teil der Zielpopulation von Tafasitamab.

Schritt 8a: Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT geeignet ist aber bei denen diese nicht erfolgreich verläuft

Im Umkehrschluss zu Schritt 7a nimmt der pU an, dass von den Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT grundsätzlich geeignet ist (siehe Schritt 4b), bei einem Anteil von 46,5 % die ASZT nicht erfolgreich verläuft. Dieser Anteil geht auf 222 von 477 Patientinnen und Patienten in der CORAL-Studie zurück, die nach der Salvage-Therapie nicht erfolgreich zur anschließenden Hochdosistherapie und ASZT übergehen konnten [16].

Ausgehend von der Anzahl in Schritt 4b entspricht der Anteil von 46,5 % einer Anzahl von 141 bis 497 Patientinnen und Patienten.

Schritt 8b: Patientinnen und Patienten, bei denen die fehlgeschlagene ASZT auf ein unzureichendes Ansprechen der Induktionstherapie zurückzuführen ist

Anschließend beschränkt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 8a auf die Anzahl derjenigen, bei denen das Versagen der ASZT auf ein unzureichendes Ansprechen der Induktionstherapie zurückzuführen ist. Er führt aus, dass er die verbleibende Anzahl als Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung ansieht. Der pU zieht eine Untersuchung heran, in der aktualisierte Daten aus der Versorgung von Teilnehmerinnen und Teilnehmern der CORAL-Studie erhoben wurden [16]. Dieser ist zu entnehmen, dass von 203 der Patientinnen und Patienten, die in der CORAL-Studie nicht die intendierte Hochdosistherapie und ASZT erhalten konnten, bei 170 (ca. 83,7 %) ein Behandlungsversagen in der Salvage-Therapie als Grund genannt wurde.

Der pU zieht in seiner Berechnung den Anteilswert von 83,7 % heran und multipliziert diesen mit der Anzahl aus Schritt 8a. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 118 bis 416 Patientinnen und Patienten.

Schritt 9: Drittlinientherapie

Schritt 9a: Summe aus den Schritten 5, 6 und 8b

Gemäß der Vorgehensweise des pU kommen für eine Drittlinientherapie die Patientinnen und Patienten aus den Schritten 5, 6 und 8b infrage. Die Summe der Anzahlen aus den 3 Schritten umfasst 482 bis 1351 Patientinnen und Patienten.

Schritt 9b: Patientinnen und Patienten, die nach der Drittlinientherapie eine refraktäre Erkrankung aufweisen

Von 203 Patientinnen und Patienten, die nicht die in der CORAL-Studie vorgesehene Hochdosistherapie und ASZT erhalten konnten, hatten 111 (ca. 54,7 %) in der Drittlinientherapie nur ein partielles Ansprechen, eine stabile Erkrankung oder eine Progression [16]. Basierend auf diesen Daten veranschlagt der pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nach Drittlinientherapie refraktärer Erkrankung einen Anteil von 54,7 %.

Der pU multipliziert den genannten Anteilswert mit dem Zwischenergebnis aus Schritt 9a und ermittelt so eine Anzahl von 263 bis 739 Patientinnen und Patienten mit nach Drittlinientherapie refraktärer Erkrankung.

Schritt 10: Zielpopulation

Die Zielpopulation besteht den Angaben des pU zufolge aus den Anzahlen der Schritte 4a, 5, 6, 8b und 9b. Dies schließt insgesamt 1375 bis 3711 Patientinnen und Patienten ein.

Schritt 11: GKV-Zielpopulation

Der pU geht abschließend von einem GKV-Anteil von 88,1 % [4,17] aus und berechnet auf dieser Grundlage eine Anzahl von 1212 bis 3270 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch methodische Limitationen vor und an zahlreichen Stellen ist die Übertragbarkeit der vom pU herangezogenen Anteilswerte fraglich. Außerdem ist unklar, ob die Anteile zur Heilung (Schritte 3a und 3b) und zur rezidivierenden bzw. refraktären Erkrankung (Schritte 4–6) über Patientinnen und Patienten hergeleitet wurden, die für den Versorgungsalltag empfohlene und repräsentative Therapieschemata erhalten haben. Dies kann die Anteilswerte beeinflussen.

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert. Anschließend erfolgt eine Einordnung der vom pU ermittelten Anzahl unter Einbezug eines früheren Verfahrens in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet [18].

Zu Schritt 1

Wie in den bisherigen Verfahren im Anwendungsgebiet DLBCL [18-21] wird in der vorliegenden Herleitung der Zielpopulation ebenfalls eine Angabe zur Inzidenz der DLBCL als Ausgangsbasis zugrunde gelegt.

Es ist methodisch nicht nachvollziehbar, dass der pU als Ausgangspunkt zur Schätzung einer Inzidenzobergrenze die durch 5 dividierte 5-Jahres-Prävalenz der NHL verwendet. Bei der Ermittlung der 5-Jahres-Prävalenz findet neben der Inzidenz auch das Überleben Berücksichtigung [22]. Das Vorgehen des pU führt demnach zu einer Unterschätzung der Inzidenz von NHL. Dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ ist zu entnehmen, dass die für 2020 prognostizierte Inzidenz der NHL 20 300 Fälle beträgt [22] (Schätzung des pU: 12 350 Fälle). Gleichzeitig beinhaltet die Berechnung des pU eine eher zu hoch angesetzte Obergrenze für den Anteil des DLBCL an allen NHL (58 %). Dem zuvor angesprochenen RKI-Bericht zufolge macht die ICD-10-Codierung C83 nur 47 bzw. 53 % (Frauen bzw. Männer) an allen NHL-Neuerkrankungen (C82–88) aus [22]. Dies liegt bereits unter dem vom pU genannten Maximalwert, obwohl neben dem DLBCL (C83.3) noch weitere Erkrankungen unter

C83 subsumiert werden. Es ist eher davon auszugehen, dass der DLBCL-Anteil im unteren Bereich der vom pU angenommenen Spanne liegt.

Die Untergrenze der vom pU geschätzten Inzidenzspanne liegt in der Größenordnung wie in den Verfahren zu Tisagenlecleucel [20,21]. Gegenüber früheren Verfahren im Anwendungsgebiet DLBCL fällt die von ihm berechnete Obergrenze der Inzidenz des DLBCL hingegen vergleichsweise hoch aus (7163 vs. 5060–5378) [18-21]. Für eine weitere Schätzung der Inzidenz kann die vom RKI für 2020 prognostizierte Inzidenz der NHL (20 300) [22] und ein DLBCL-Anteil, der eher im unteren Bereich der Spanne des pU (30–58 %) zu erwarten ist, herangezogen werden, sodass insgesamt die Inzidenz der DLBCL im oberen Bereich der vom pU ermittelten Spanne zu erwarten ist.

Zu Schritt 3b

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU in seiner Berechnung den Anteilswert von 40 % auf die Untergrenze der Anzahl aus Schritt 2 und den Anteilswert von 30 % auf die entsprechende Obergrenze überträgt. Die umgekehrte Vorgehensweise hätte eine breitere Spanne der aus Schritt 3b resultierenden Anzahl zur Folge und würde die Unsicherheit besser abbilden.

Zu den Schritten 4a und 4b

Angesichts der zugrunde liegenden Daten ist auf die folgenden Unsicherheiten hinsichtlich der Untergrenze von 50 % und der Obergrenze von 75,9 % des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT grundsätzlich nicht infrage kommt (Schritt 4a), hinzuweisen:

- Zur Obergrenze: Es ist fraglich, ob der Anteil der ≥ 60 -Jährigen (hier 75,9 %) eine angemessene Obergrenze für den Anteil der Patientinnen und Patienten darstellt, für die eine ASZT nicht infrage kommt. Gemäß der DGHO-Leitlinie kommen auch ältere Patientinnen und Patienten für eine ASZT infrage, sofern keine Therapie-limitierenden Komorbiditäten bestehen [8]. Zusätzlich ist unklar, ob die Altersverteilung auf Basis der Krankenhausdiagnosedaten auf die Patientinnen und Patienten mit fehlgeschlagener Erstlinientherapie übertragbar ist.
- Zur Untergrenze: Es ist unklar, ob sich aus den Daten der CORAL-Studie [10,13,14] ein aussagekräftiger Anteil der Patientinnen und Patienten ermitteln lässt, für die eine ASZT grundsätzlich ungeeignet ist. Dies liegt darin begründet, dass für alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine ASZT vorgesehen war [13,14].

Diese Unsicherheiten gelten im Umkehrschluss ebenfalls für die komplementären Anteilswerte (24,1–50 %) der Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT infrage kommt (Schritt 4b).

Zu den Schritten 5 und 6

Für die vom pU herangezogenen Publikationen [13,15] besteht Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der daraus verwendeten Daten auf die Patientenzahl aus Schritt 4a. In der französischen Studie aus Schritt 5, in der überwiegend Patientinnen und Patienten mit DLBCL

eingeschlossen wurden (33 von 46), hatten beispielsweise von allen 46 Teilnehmerinnen und Teilnehmern 28 (ca. 61 %) bereits ≥ 2 Rezidive erlitten. In Schritt 5 geht es aber um Patientinnen und Patienten, bei denen bislang nur die Erstlinientherapie fehlgeschlagen hat.

Die Daten aus der in Schritt 6 herangezogenen Publikation zur CORAL-Studie [13] beziehen sich außerdem auf Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT vorgesehen war. Es ist daher fraglich, inwiefern die Angaben auf diejenigen übertragbar sind, für die eine ASZT von vornherein ausgeschlossen ist (siehe Schritt 4a).

Darüber hinaus führt die Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Anteilswerte in den Schritten 5 (21,2 % mit Rezidiv) und 6 (36,5 % mit refraktärer Erkrankung) zu einer Überschätzung. Aus den herangezogenen Publikationen [13,15] geht hervor, dass beide Anteilswerte sowohl Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung als auch solche mit Rezidiv umfassen könnten und keine klare Abgrenzung dieser Patientinnen und Patienten möglich ist. Aus diesem Grund ist die vom pU vorgenommene Addition der aus den beiden Schritten resultierenden Anzahlen nicht angemessen und führt zu einer Überschätzung.

Zu den Schritten 7a und 7b

In den Schritten 7a und 7b berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine ASZT erhalten und anschließend ein Rezidiv bzw. eine Progression erleiden. Er zählt diese jedoch nicht zur Zielpopulation von Tafasitamab. Zwar ist das vorliegende Anwendungsgebiet auf diejenigen Betroffenen beschränkt, für die eine ASZT nicht infrage kommt [2]. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Patientinnen und Patienten mit bereits durchgeführter ASZT zur Zielpopulation zählen, sofern sie ein Rezidiv bzw. eine Progression erleiden und demnach wieder behandlungsbedürftig sind. Dafür spricht auch, dass in der Tafasitamab-Zulassungsstudie L-MIND Patientinnen und Patienten mit vorheriger ASZT mit eingeschlossen wurden [23].

Zu den Schritten 7a und 8a

In den Schritten 7a und 8a verweist der pU auf eine Untersuchung, in der aktualisierte Daten aus der Versorgung von Teilnehmerinnen und Teilnehmern der CORAL-Studie erhoben wurden [16]. Aus dieser geht hervor, dass von 203 der 222 Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die in der CORAL-Studie nach der Salvage-Therapie nicht erfolgreich zur anschließenden Hochdosistherapie und ASZT übergehen konnten, sich 27,6 % letztendlich doch einer ASZT unterziehen konnten. Dies findet in der Berechnung der Zielpopulation durch den pU keine Berücksichtigung.

Zu Schritt 8b

Der Anteil von 83,7 % aus der CORAL Studie, bei dem als Grund für das Nichterhalten der Hochdosistherapie und ASZT ein Behandlungsversagen der vorgeschalteten Salvage-Therapie angegeben wurde, geht der vom pU zitierten Publikation zufolge auf verschiedene Ursachen zurück [16]. Aus der Publikation geht nicht eindeutig hervor, ob noch weitere Ursachen (z. B.

bei zusätzlichen 9,4 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer Auftreten einer Behandlungstoxizität [16]) für die vorzeitige Beendigung der Salvage-Therapie in dem Anteilswert mitberücksichtigt werden müssten.

Zu den Schritten 9a und 9b

Der vom pU herangezogene Anteilswert von 54,7 % bezieht sich erneut auf Patientinnen und Patienten, für die in der Zweitlinientherapie grundsätzlich eine ASZT intendiert war [16]. Dennoch überträgt der pU den Anteilswert auch auf Patientinnen und Patienten, für die von vornherein eine ASZT ausgeschlossen war, weil er in Schritt 9a auch die Anzahlen aus den Schritten 5 und 6 hinzuaddiert. Aus diesem Grund ist die Übertragbarkeit auch in diesem Fall fraglich.

Zusätzlich bleibt unklar, ob Patientinnen und Patienten mit partiellem Ansprechen vollumfänglich zu der Gruppe zu zählen sind, deren Erkrankung in der Drittlinientherapie als refraktär angesehen wird.

Weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass für 37 von 203 Patientinnen und Patienten (ca. 18,2 %) aus der herangezogenen Untersuchung [16] das Ansprechen in der Drittlinie nicht bewertbar bzw. nicht anwendbar war.

Einordnung unter Berücksichtigung früherer Verfahren

In einem vorherigen Verfahren zu Polatuzumab Vedotin aus dem Jahr 2019 in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet wurde im zugehörigen Dossier eine Anzahl von 725 bis 1034 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ermittelt [24]. Diese wurde – insbesondere mit Blick auf die Obergrenze der Spanne – als Unterschätzung bewertet [18]. Im dazugehörigen Beschluss wurde eine Anzahl von ca. 730 bis 1560 Patientinnen und Patienten ausgewiesen [25,26]. Die Obergrenze aus dem Beschluss basiert auf einer vom Hersteller von Polatuzumab Vedotin im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Berechnung auf Grundlage einer für einen Teil der Schritte angenommenen Therapierate von 100 %.

Die im vorliegenden Dossier berechnete Obergrenze liegt deutlich oberhalb und die Untergrenze innerhalb der Spanne aus dem Beschluss zu Polatuzumab Vedotin. Dies ist im Wesentlichen auf folgende Gründe zurückzuführen:

- Während die Berechnung im Verfahren zu Polatuzumab Vedotin von einer Inzidenz von 5378 Fällen ausging [18,24], wird im vorliegenden Dossier eine Spanne für die Inzidenz des DLBCL angenommen (3168–7163, siehe dazu auch die Bewertung zu Schritt 1).
- Im Verfahren zu Polatuzumab Vedotin wurden Spannen für Therapieraten in verschiedenen Behandlungslinien angesetzt. Im vorliegenden Dossier wurde hingegen implizit davon ausgegangen, dass die Therapieraten in den verschiedenen Therapielinien 100 % betragen.

- Der pU setzt im Vergleich zum früheren Verfahren zum Teil höhere Anteilswerte an. Dabei ist insbesondere auf
 - die höhere Anteilsspanne für das Versagen der Erstlinientherapie (hier 30–40 % vs. 22,8–32,5 % bei Polatuzumab Vedotin [18,24]),
 - die höhere Obergrenze des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die nach fehlgeschlagener Erstlinientherapie eine ASZT ungeeignet ist (hier 75,9 % vs. 50 % bei Polatuzumab Vedotin [18,24]) und
 - die höheren Anteilswerte für Rezidive bzw. refraktäre Erkrankungen nach Zweitlinientherapie ohne ASZT (hier 57,7 % [Summe aus den Schritten 5 und 6] vs. 35,2 % bei Polatuzumab Vedotin [18,24]) hinzuweisen.

Abgesehen von den Aspekten, die eine höhere Anzahl im vorliegenden Dossier verursachen, ist erwähnenswert, dass in der Berechnung zu Polatuzumab Vedotin ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Progress nach erhaltener Zweitlinientherapie mit ASZT Berücksichtigung fand (siehe dazu die Bewertung zu den Schritten 7a und 7b) und außerdem weitere Therapielinien (Viert- bis Achtlinientherapie) einbezogen wurden [18,24].

Angesichts der zahlreichen beschriebenen Unsicherheiten in den beiden verschiedenen Berechnungen führt keine davon zu einer überzeugenderen Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Tafasitamab. Die im vorliegenden Dossier berechnete Obergrenze stellt jedoch tendenziell eine Überschätzung dar, was im Wesentlichen auf die vergleichsweise hohen Anteilswerte in den Schritten 4a, 5 und 6 zurückzuführen ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt, dass er keine Daten zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des DLBCL identifizieren konnte. Aus diesem Grund äußert er sich zur Entwicklung der Fallzahl der NHL basierend auf den Daten des RKI [22]. Der pU vergleicht die vom RKI für das Jahr 2016 angegebene Inzidenz (18 370 Neuerkrankungen) mit der Prognose für das Jahr 2020 (20 300 Neuerkrankungen) [22]. Somit sei die Fallzahl der NHL jährlich um ca. 483 Neuerkrankungen gestiegen. Vor diesem Hintergrund geht der pU von einem leichten Anstieg der Inzidenz des DLBCL aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Den Angaben des pU zufolge findet die Behandlung mit Tafasitamab in Zyklen mit jeweils 28 Tagen statt. Für Zyklus 1 setzt er Infusionen an den Tagen 1, 4, 8, 15 und 22 an, für die Zyklen 2 und 3 veranschlagt er Infusionen an den Tagen 1, 8, 15 und 22 und für alle folgenden Zyklen

geht er von Infusionen an den Tagen 1 und 15 aus. Diese Angaben entsprechen der Fachinformation von Tafasitamab [2]. Eine maximale Therapiedauer für Tafasitamab ist der Fachinformation nicht zu entnehmen [2]. Der pU gibt pro Jahr 13,04 Zyklen an und differenziert bei der Anzahl der Behandlungstage zwischen dem 1. und folgenden Behandlungsjahren. Für das 1. Jahr weist er 33,08 Behandlungstage und für die Folgejahre 26,08 Behandlungstage aus. Bei einer Rundung der jährlichen Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommstelle würden sich 13,0 Zyklen ergeben.

Tafasitamab ist gemäß der Fachinformation in Kombination mit Lenalidomid anzuwenden [2]. Der pU geht davon aus, dass Lenalidomid ebenfalls in Zyklen mit jeweils 28 Tagen angewendet wird und eine orale Gabe jeweils an den Tagen 1 bis 21 erfolgt. Außerdem nimmt er eine maximale Anzahl von 12 Zyklen an. Diese Angaben entsprechen der Fachinformation von Tafasitamab [2]. Für Lenalidomid resultiert daraus eine Anzahl von 12 Zyklen und 252 Behandlungstagen im 1. Behandlungsjahr. In den Folgejahren findet ausschließlich eine Monotherapie mit Tafasitamab statt.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tafasitamab pro Behandlungstag entsprechen der Fachinformation [2]. Der Verbrauch von Tafasitamab richtet sich nach dem Körpergewicht (12 mg/kg [2]). Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde (d. h. 77 kg [27]). Der pU berücksichtigt auch den Verwurf pro Behandlungstag, der aufgrund der aktuell einzigen verfügbaren Wirkstärke und Packungsgröße (200 mg, 1 Durchstechflasche) entsteht.

Für Lenalidomid veranschlagt der pU eine Dosis von 25 mg pro Behandlungstag. Dies entspricht der in der Fachinformation von Tafasitamab empfohlenen Initialdosis [2].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tafasitamab geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.09.2021, dem Datum der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben zu den Kosten von Lenalidomid entsprechen dem vom pU genannten Stand der Lauer-Steuer (15.07.2021).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt ausschließlich die Kosten der Prämedikation bei Tafasitamab und geht davon aus, dass diese bei 3 Infusionen im 1. Behandlungsjahr erfolgt. Dies ist nachvollziehbar, weil gemäß der Fachinformation die Prämedikation bei den folgenden Infusionen optional ist, sofern während der ersten 3 Infusionen keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten [2]. Der pU berücksichtigt in seiner Berechnung jedoch nicht den anfallenden Verwurf. Es könnten

außerdem weitere Kosten angesetzt werden (z. B. Kosten der ambulant durchgeführten Infusionstherapie mit Tafasitamab auf Grundlage des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs).

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm angenommene Anzahl der Behandlungstage plausibel. Kosten gemäß Hilfstaxe fallen ausschließlich für Tafasitamab an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Tafasitamab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 158 397,22 bis 158 403,10 € für das 1. Behandlungsjahr und 124 847,57 € für die Folgejahre. Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten gemäß Hilfstaxe und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (letztere nur im 1. Jahr). Für den Kombinationspartner Lenalidomid berechnet der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 94 247,04 € für das 1. Behandlungsjahr. Die Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten. In den Folgejahren findet keine Behandlung mit Lenalidomid statt (siehe Abschnitt 3.2.1), sodass dafür keine Kosten mehr anfallen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe von Tafasitamab sind für die von ihm angenommene Anzahl der Behandlungstage plausibel. Bei Rundung der Anzahl der Zyklen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle (siehe Abschnitt 3.2.1) würden sich etwas geringere Kosten ergeben.

Die vom pU für Lenalidomid berechneten Arzneimittelkosten sind plausibel.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Aus Sicht des pU wird die Zielpopulation von Tafasitamab nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt. Er äußert sich zum Anteil der Therapieabbrüche mit Verweis auf die Studien L-MIND und RE-MIND2. Nach Angabe des pU ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

Der pU beschreibt abschließend auf Basis einer Marktforschungsanalyse, dass der erwartete maximale Versorgungsanteil von Tafasitamab über alle Therapielinien hinweg voraussichtlich 25 bis 26 % betragen wird. Ein Erreichen dieses maximalen Versorgungsanteils sei nach etwa 4 Jahren und 3 Monaten nach der Markteinführung von Tafasitamab zu erwarten.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tafasitamab wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine ASZT nicht infrage kommt [2].

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tafasitamab ^b	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine ASZT nicht infrage kommt	1212–3270	Die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beinhaltet zahlreiche Unsicherheiten. Im Beschluss zu Polatuzumab Vedotin, der sich auf ein vergleichbares Anwendungsgebiet wie die vorliegende Bewertung bezieht, wurde eine Anzahl von ca. 730 bis 1560 Patientinnen und Patienten ausgewiesen [25,26]. Angesichts der zahlreichen beschriebenen Unsicherheiten sowohl in der vorliegenden Berechnung als auch in der aus dem Verfahren zu Polatuzumab Vedotin [18,24] führt keine davon zu einer überzeugenderen Annäherung an die Zielpopulation von Tafasitamab. Die im vorliegenden Dossier berechnete Obergrenze stellt jedoch tendenziell eine Überschätzung dar, was im Wesentlichen auf die vergleichsweise hohen Anteilswerte in den Schritten 4a, 5 und 6 zurückzuführen ist.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Tafasitamab wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie [2].</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Tafasitamab	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine ASZT nicht infrage kommt	1. Jahr: 156 008,59	1. Jahr: 39,95–45,83	1. Jahr: 2348,68	1. Jahr: 158 397,22– 158 403,10	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe von Tafasitamab sind für die von ihm angenommene Anzahl der Behandlungstage plausibel. Bei Rundung der Anzahl der Zyklen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle (siehe Abschnitt 3.2.1) würden sich etwas geringere Kosten ergeben.
		Folgejahre: 122 995,89	Folgejahre: 0	Folgejahre: 1851,68	Folgejahre: 124 847,57	
+ Lenalidomid ^b		1. Jahr: 94 247,04	1. Jahr: 0	1. Jahr: 0	1. Jahr: 94 247,04	Die vom pU für Lenalidomid berechneten Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
<p>a. Angaben des pU b. Tafasitamab wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie [2]. Da die Behandlung des Kombinationspartners Lenalidomid zeitlich begrenzt ist, fallen dafür ausschließlich Kosten im 1. Behandlungsjahr an.</p> <p>ASZT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Incyte Biosciences Distribution B. V. Fachinformation. MINJUVI (Tafasitamab). Stand: 2021.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116(19): 3724-3734. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-05-282632>.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Stand 31. März [online]. 2021 [Zugriff: 27.07.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage 5-Jahres-Prävalenz der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) 2015-2017. 2021.
6. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5): v116-125. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv304>.
7. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2018 [online]. 2020 [Zugriff: 14.10.2021]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131401.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [online]. 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
9. Mougiakakos D, Voelkl S, Bach C et al. Mechanistic Characterization of Tafasitamab-Mediated Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis Alone or in Combination with Lenalidomide. *American Society of Hematology* Washington, DC; 2019.
10. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018; 182(5): 633-643. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.15412>.
11. Coiffier B, Lepage E, Brière J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 235-242.

12. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116(12): 2040-2045. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246>.
13. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4184-4190. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618>.
14. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4462-4469. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.41.9416>.
15. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18(8): 1363-1368. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdm133>.
16. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(1): 51-57. <https://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.213>.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2008 bis 2021. Stand: 31. März [online]. 2021 [Zugriff: 09.07.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/G20-01_Polatuzumab-Vedotin_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 06.02.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/G18-18_Axicabtagen-Ciloleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 17.12.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/G18-10_Tisagenlecleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 06.07.2020]. URL: http://www.iqwig.de/download/G20-05_Tisagenlecleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
22. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2020 [Zugriff: 26.07.2021]. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012.3/krebs_in_deutschland_2019_2.pdf.
23. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021; 106(9): 2417-2426. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2020.275958>.
24. Roche Pharma. Polatuzumab Vedotin (POLIVY): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/518/#dossier>.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) [online]. 2020 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4429/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_BAnz.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) [online]. 2020 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6796/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_TrG.pdf.
27. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?