

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Tafasitamab

Vom 3. März 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang	26
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung.....	32
2.1	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	41

5.1	Stellungnahme Incyte Biosciences Germany GmbH	41
5.2	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	85
5.3	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	91
5.4	Stellungnahme Roche Pharma AG	97
5.5	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	102
5.6	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	111
5.7	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	116
5.8	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH	121
5.9	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.	129
D.	Anlagen.....	149
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	149
2.	Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von Incyte Biosciences Germany GmbH.....	165

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tafasitamab ist der 15. September 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. August 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tafasitamab zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, in Kombination mit Lenalidomid ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-26) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tafasitamab nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tafasitamab (Minjuvi) gemäß Fachinformation

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. März 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafasitamab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bei Erwachsenen, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie L-MIND zugrunde. Da keine Daten aus direkt vergleichenden Studien vorliegen, legt der pharmazeutische Unternehmer zudem indirekte Vergleiche mit externen Kontrollstudien (RE-MIND und RE-MIND2) mit dem Dossier vor.

Zur Studie L-MIND

Bei der Studie L-MIND handelt es sich um eine noch laufende multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie. In die Studie L-MIND wurden 81 Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem, rezidiviertem oder refraktärem DLBCL eingeschlossen, die bereits eine CD20-gerichtete Therapie erhalten haben und nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet waren. Gründe für die Nicht-Eignung für eine ASZT waren ein hohes Alter (> 70 Jahre; 46 %), Refraktärität gegenüber Chemotherapie (22,5 %), Ablehnung einer Hochdosis-Chemotherapie und/oder ASZT (16 %), Komorbiditäten (14 %) oder andere Gründe (1 %).

Die Studienpopulation war im Median 72 Jahre alt und hatte eine (49 %) oder zwei (43 %) systemische DLBCL-Vortherapien erhalten, wobei auch Erwachsene mit bis zu 4 systemischen DLBCL-Vortherapien eingeschlossen wurden. Die Patientinnen und Patienten hatten einen Eastern Co-operative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 - 2 und etwa 60 % wiesen einen Internationaler prognostischer Index (IPI) von 2 oder 3 auf. Obwohl Patientinnen und Patienten mit primärer Refraktärität² basierend auf den Studienkriterien ausgeschlossen wurden, waren 15 Patientinnen und Patienten (18,5 %) primär refraktär. Bei mehr als 75 % der Patientinnen und Patienten der Studie L-MIND trat das Rezidiv dagegen nach ≥ 12 Monaten auf.

Die Behandlung der Studienpopulation erfolgte mit Tafasitamab (12 mg/kg) und Lenalidomid (Anfangsdosis 25 mg) als Kombinationstherapie für bis zu 12 Zyklen von 28-Tagen (u.a. in Abhängigkeit von auftretender Toxizität), gefolgt von einer Monotherapie mit Tafasitamab bis

² Krankheitsprogression während der Erstlinientherapie gemäß der IWG-Responsekriterien (Cheson et al., 2007) und/oder ein geringeres Ansprechen auf die Erstlinientherapie als ein partielles Ansprechen oder ein Rezidiv/Progress innerhalb von 6 Monaten nach der Beendigung der Erstlinientherapie

zum Progress bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer stabilen Erkrankung oder über einen Progress hinaus gemäß Risiko-/ Nutzeneinschätzung des Prüfpersonals.

Die Studie fand in insgesamt 10 EU-Ländern sowie dem Vereinigten Königreich und den USA statt und begann im März 2016. Das Studienende ist für November 2022 geplant.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Objektive Ansprechrate, sekundäre Endpunkte sind unter anderem Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Unerwünschte Ereignisse. Daten liegen sowohl aus dem 1. Datenschnitt vom 30. November 2018, als auch aus dem 2. Datenschnitt vom 30. November 2019 und dem 3. Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 herangezogen, der auch im Zulassungsprozess der EMA vorgelegt worden ist.

Indirekte Vergleiche

Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer zur Ableitung eines Zusatznutzens für Tafasitamab einen indirekten Vergleich dar. Für diesen indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer neben der Studie L-MIND die retrospektive Beobachtungsstudie RE-MIND2 vor, in die Patientinnen und Patienten mit rezidierten oder refraktären DLBCL eingeschlossen und mit einer patientenindividuellen Therapie behandelt wurden.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier auch die im Rahmen des Zulassungsprozesses eingereichte retrospektive Beobachtungsstudie RE-MIND vor, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. In die Studie RE-MIND wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL eingeschlossen, die ausschließlich mit einer Lenalidomid-Monotherapie behandelt wurden.

Für die beiden indirekten Vergleiche wurde jeweils auf ein Propensity Score Matching zurückgegriffen, um die Adjustierung für Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zu ermöglichen. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde allerdings keine systematische Recherche zur Identifizierung potentieller Confounder sowie zur Operationalisierung der berücksichtigten Matchingfaktoren (z.B. zur Begründung der Wahl binärer Ausprägungen) und eine darauf beruhende Bewertung vorgelegt, so dass möglicherweise auch weitere Confounder oder andere Operationalisierungen der berücksichtigten Confounder relevant sind.

Die Berichtsqualität der vorgelegten Studienunterlagen weist grundsätzlich zahlreiche Limitationen auf.

Zur Studie RE-MIND2

In die Studie RE-MIND2 wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem DLBCL eingeschlossen, die nach Angaben gemäß Studienprotokoll mit einer patientenindividuellen Therapie nach ärztlicher Maßgabe behandelt wurden. Aus Sicht des G-BA entspricht der überwiegende Teil der in der RE-MIND2-Studie durchgeführten Therapieoptionen dem als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland.

Die zugrundeliegenden Informationen wurden retrospektiv aus Patientenakten extrahiert. Dabei wurde auf eine Ähnlichkeit in Bezug auf die geographische Herkunft der Patientinnen und Patienten zwischen den Studien geachtet. Das Propensity Score Matching zwischen den beiden Studien L-MIND und RE-MIND2 erfolgte in einem Verhältnis von 1:1, trotz einer ursprünglichen Planung von einem Verhältnis von bis zu 1:4. Als Confounder wurden Alter, Ann Arbor Stage, Refraktärität gegenüber der letzten Therapielinie, Anzahl Vortherapien, primäre Refraktärität, vorherige ASZT, erhöhte LDH-Level, Neutropenie und Anämie berücksichtigt. Der ECOG-PS wurde dagegen nicht in das als Primäranalyse vorgelegte

Matching einbezogen. Eine unter Einbeziehung des ECOG-PS im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegte Sensitivitätsanalyse stellt hingegen eine teilweise oder gänzlich andere Matchingpopulation dar. Die berücksichtigten Kriterien erscheinen zwar prinzipiell relevant für die Adjustierung im vorliegenden Anwendungsgebiet, wie bereits beschrieben liegt eine systematische Recherche diesbezüglich jedoch nicht vor. Auch eine Überprüfung hinsichtlich multivariabler Imbalancen zwischen den im Matching berücksichtigten Patientencharakteristika liegt nicht vor.

Das relevanteste prognostische Kriterium im Anwendungsgebiet stellt entsprechend der Ausführungen der klinischen Expertinnen und Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ dar. Dies wurde von den klinischen Expertinnen und Experten damit begründet, dass DLBCL-Patientinnen und -Patienten, die refraktär sind oder ein frühes Rezidiv aufweisen, deutlich schlechter auf bereits etablierte Therapieoptionen ansprechen als Patientinnen und Patienten mit einem späten Rezidiv. Nach Aussagen der klinischen Expertinnen und Experten ist aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit einem späten Rezidiv in der Studie L-MIND von einer in Bezug auf das Risiko selektionierten Population auszugehen, da nur sehr wenige Patientinnen und Patienten mit einer Refraktärität oder einem frühen Rezidiv und somit ungünstigem Risiko eingeschlossen wurden. Für die Studie RE-MIND2 liegen diesbezüglich keine Informationen vor, sodass unklar ist, ob die Studienpopulationen der Studien L-MIND und RE-MIND2 bezüglich dieses relevanten prognostischen Kriteriums „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ hinreichend vergleichbar sind. Für das Propensity Score Matching wurde die primäre Refraktärität zwar in binärer Ausprägung im Matching berücksichtigt, aus Sicht des G-BA ist die Operationalisierung jedoch nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet das Kriterium „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ hinreichend abzubilden.

Zudem liegen aus der Studie RE-MIND2 nur eingeschränkte Informationen zur Operationalisierung patientenrelevanter Endpunkte vor, sodass sich auch diesbezüglich Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der beiden Studien L-MIND und RE-MIND ergeben.

Insgesamt liegen dem indirekten Vergleich zwischen den Studien L-MIND und RE-MIND2 somit große Unsicherheiten zugrunde, welche insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bezüglich des relevanten Prognosefaktors „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ resultieren. Zudem liegt keine Bewertung und systematische Recherche zur Identifizierung potentieller Confounder im Anwendungsgebiet vor.

In der Gesamtbetrachtung wird die Studie RE-MIND2 daher nicht für einen indirekten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens von Tafasitamab herangezogen.

Zur Studie RE-MIND

Die externe Kontrollstudie RE-MIND wurde zur Berechnung eines indirekten Vergleiches mit der Studie L-MIND im Rahmen des Zulassungsprozesses vorgelegt. Die zugrundeliegenden Informationen wurden retrospektiv aus Patientenakten extrahiert, wobei die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einer Lenalidomid-Monotherapie behandelt wurden. Aus Sicht des G-BA stellt diese Therapie für einen Teil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine geeignete Therapieoption dar.

Für das Propensity Score Matching wurden auch hier die Confounder Alter, Ann Arbor Stage, Refraktärität gegenüber der letzten Therapielinie, Anzahl Vortherapien, primäre Refraktärität, vorherige ASZT, erhöhte LDH-Level, Neutropenie und Anämie berücksichtigt. Der ECOG-PS wurde dagegen nicht in das als Primäranalyse vorgelegte Matching einbezogen. Eine unter Einbeziehung des ECOG-PS vorgelegte Sensitivitätsanalyse stellt hingegen eine teilweise oder gänzlich andere Matchingpopulation dar. Wie bereits unter dem Abschnitt „Zur Studie RE-MIND2“ ausgeführt, erscheinen die für das Propensity-Score-Matching berücksichtigten

Faktoren zwar prinzipiell relevant für die Adjustierung im vorliegenden Anwendungsgebiet, jedoch liegt keine systematische Recherche diesbezüglich vor. Eine Überprüfung hinsichtlich multivariablel Imbalancen zwischen den im Matching berücksichtigten Patientencharakteristika liegt hier ebenfalls nicht vor.

Bezogen auf das bereits im Abschnitt „Zur Studie RE-MIND2“ diskutierte Patientencharakteristikum „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ liegen für die Studie RE-MIND keine Informationen vor, sodass auch für diesen indirekten Vergleich unklar ist, ob die beiden Studien L-MIND und RE-MIND bezüglich des Kriteriums „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ hinreichend vergleichbar sind.

Letztendlich liegen aus der Studie RE-MIND zudem nur eingeschränkte Informationen zur Operationalisierung patientenrelevanter Endpunkte vor, sodass sich auch diesbezüglich Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der beiden Studien L-MIND und RE-MIND ergeben.

Insgesamt liegen dem indirekten Vergleich zwischen den Studien L-MIND und RE-MIND somit große Unsicherheiten zugrunde, welche insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bezüglich des relevanten Prognosefaktors „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ resultiert. Zudem liegt keine Bewertung und systematische Recherche zur Identifizierung potentieller Confounder im Anwendungsgebiet vor.

In der Gesamtbetrachtung folgt der G-BA dem pharmazeutischen Unternehmer und zieht die Studie RE-MIND nicht für einen indirekten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens von Tafasitamab heran.

Für die Bewertung von Tafasitamab zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bei Erwachsenen, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, liegen somit keine geeigneten vergleichenden Daten vor.

Zu den Ergebnissen der Studie L-MIND

Mortalität

In der Studie L-MIND wurden 41 (51,3 %) Todesfälle beobachtet, wobei die mediane Überlebenszeit bei 33,5 Monaten lag.

Da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde als ein sekundärer Endpunkt in der Studie L-MIND erhoben und definiert als die Zeit von der ersten Studienmedikationsgabe bis zum Eintreten einer Progression oder Tod jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst auftritt). Die Endpunktkomponente Progression wurde dabei gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst. Aus den Studienunterlagen geht allerdings nicht hervor, ob unter Krankheitsprogression ausschließlich Progression oder auch Rezidive erfasst wurden.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Davon unbenommen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie L-MIND zum Endpunkt PFS keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.

Objektive Ansprechrare (ORR)

Die Objektive Ansprechrare wurde als primärer Endpunkt in der Studie L-MIND erhoben und ist definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (CR) oder einem partiellen Ansprechen (PR) bis zum Progress, basierend auf zentralen radiologischen und klinischen Bewertungen. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer als weitere Komponente des Ansprechens die Dauer des Ansprechens (bis zu einem CR oder PR) vor, die definiert ist als Zeit zwischen dem initialen Zeitpunkt eines Tumoransprechens (CR oder PR, je nachdem was zuerst auftritt) und dem ersten Zeitpunkt eines dokumentierten Progresses oder Rezidiv.

Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant.

In der Studie L-MIND wurde der Endpunkt ORR anhand der Responsekriterien der International Working Group (IWG, Cheson et al., 2007) durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Zudem bestehen bezüglich der Operationalisierung des Endpunktes relevante Unsicherheiten. Die Objektive Ansprechrare wird in der vorliegenden Operationalisierung als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

B-Symptomatik

Die B-Symptomatik wurde in der Studie L-MIND nicht als eigenständiger Endpunkt definiert, jedoch erfolgte die Erhebung der von der B-Symptomatik umfassten Symptome zu Beginn eines jeden Therapiezyklus. Diese sind:

- unbeabsichtigter Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb der vergangenen 6 Monate
- Fieber (> 38 °C) an allen vergangenen 3 Tagen, ohne dass ein Infekt vorliegt
- Nachtschweiß, ohne dass ein Infekt vorliegt.

Zur Baseline wiesen weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten eine Lymphom-assoziierte B-Symptomatik auf. Nach 4 Zyklen wurde noch für einen Studienteilnehmenden (1,3 %) B-Symptome berichtet.

Ein Rückgang der B-Symptomatik stellt einen patientenrelevanten Effekt dar. In der Studie L-MIND ist jedoch die Operationalisierung, insbesondere die Erhebung, nicht vollständig nachvollziehbar. Weitere Angaben, beispielsweise zur Dauer des Ansprechens, liegen aufgrund geringer Rücklaufquoten ebenfalls nicht vor.

Entsprechend den Ausführungen der klinischen Expertinnen und Experten im Stellungnahmeverfahren sind B-Symptome für das DLBCL charakteristisch, jedoch nicht

prädiktiv, da die beobachteten Symptome beim rezidierten oder refraktären DLBCL nicht ausschließlich Lymphom-bedingt auftreten.

Davon unbenommen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie L-MIND zum Endpunkt B-Symptomatik keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wird in der Studie L-MIND nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Bei 43 von 81 der Patientinnen und Patienten (53,1 %) trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Als häufigste SUE sind „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zu nennen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 63 von 81 Studienteilnehmenden (77,8 %) trat mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Die häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 stellten „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ dar.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Bei 20 Patientinnen und Patienten (24,7 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente der Studienmedikation führte.

UE von besonderem Interesse

Bei 37 % der Studienteilnehmenden trat „Hautausschlag“ als post-hoc erhobenes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse auf. Daneben ist insbesondere „Erkrankungen des Harnweges“ als weiteres post-hoc erhobenes UE von besonderem Interesse zu nennen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von Tafasitamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, liegen Ergebnisse aus der einarmigen, pivotalen Phase-II-Studie L-MIND zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich mit der externen Kontrollstudie RE-MIND2 vor. Ein weiterer indirekter Vergleich mit der externen

Kontrollstudie RE-MIND wird ebenfalls mit dem Dossier eingereicht, allerdings vom pharmazeutischen Unternehmer nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Insgesamt liegen den indirekten Vergleichen zwischen den Studien große Unsicherheiten zugrunde, welche insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bezüglich des relevanten Prognosefaktors „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ resultiert. Zudem liegt auch keine Bewertung und systematische Recherche zur Identifizierung potentieller Confounder im Anwendungsgebiet vor.

Aufgrund dieser Unsicherheiten sind die indirekten Vergleiche nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau wird für Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von Tafasitamab zur Behandlung von rezidiviertem oder refraktärem DLBCL bei Erwachsenen, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation infrage kommen, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie L-MIND handelt es sich um eine einarmige Studie, somit liegen keine direkt vergleichenden Daten zu einer Kontrollgruppe vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche mit externen Kontrollstudien sind nicht geeignet. Insgesamt erlauben die vorliegenden Daten keine vergleichende Bewertung.

Hieraus resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.2.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Minjuvi mit dem Wirkstoff Tafasitamab.

Tafasitamab wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zur Behandlung von rezidivierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) bei Erwachsenen, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, zugelassen.

Der Nutzenbewertung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie wird die pivotale, noch laufende, einarmige, Phase II Studie L-MIND zugrunde gelegt.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich mit der externen Kontrollstudie RE-MIND2 vor. Ein weiterer indirekter Vergleich mit der externen Kontrollstudie RE-MIND wird ebenfalls mit dem Dossier eingereicht, allerdings vom pharmazeutischen Unternehmer nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Insgesamt liegen den indirekten Vergleichen zwischen den Studien große Unsicherheiten zugrunde, welche insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bezüglich des relevanten Prognosefaktors „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ resultiert. Zudem liegt auch keine Bewertung und systematische Recherche zur Identifizierung potentieller Confounder im Anwendungsgebiet vor.

Aufgrund dieser Unsicherheiten sind die indirekten Vergleiche nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau wird für Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von Tafasitamab ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aus der Aussagekraft der Nachweise resultiert ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen.

2.2.2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Es handelt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine heterogene Patientenpopulation, die sich aus Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Anzahlen von Vortherapien und unterschiedlichen Formen des DLBCL zusammensetzt. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier sind rechnerisch nachvollziehbar, jedoch liegen methodische Limitationen vor und an zahlreichen Stellen ist die Übertragbarkeit der herangezogenen Anteilswerte fraglich. Insbesondere die im vorliegenden Dossier berechnete Obergrenze stellt tendenziell eine Überschätzung dar. In Ermangelung einer besseren Datenlage und um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen, sieht der G-BA es als sachgerecht an, die im Beschluss zu Polatuzumab Vedotin vom 20. August 2020 angeführten Patientenzahlen heranzuziehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Minjuvi (Wirkstoff: Tafasitamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tafasitamab darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2022).

Die Fachinformation von Tafasitamab gibt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Kombination mit Lenalidomid über 12 Zyklen vor. Die empfohlene Dosis von Tafasitamab beträgt 12 mg / kg Körpergewicht. Für Lenalidomid wird die empfohlene Initialdosis von 25 mg angegeben. Der Kombinationstherapie schließt sich die Gabe von Tafasitamab als Einzelsubstanz bis zu einer Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität an.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tafasitamab	<u>Kombinationstherapie</u> 28-Tage Zyklus; Zyklus 1: Tag 1,4,8,15 und 22 Zyklus 2+3: Tag 1, 8, 15 und 22 Zyklus 4-12: Tag 1 und 15	12	Zyklus 1: 5 Zyklus 2+3: 4 Zyklus 4-12: 2	31
	<u>Monotherapie:</u> 28-Tage Zyklus; Tag 1 und 15	1	2	2
Lenalidomid	an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	12	21	252

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: von Erwachsenen 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916). Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).³

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tafasitamab	12 mg/kg = 924 mg	924 mg	5 X 200 mg	33	165 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252	252 x 25 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tafasitamab 200 mg	1 ILO	999,97 €	1,77	54,74 €	943,46 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8 331,13 €	1,77	475,20 €	7 854,16 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; ILO = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Laut Fachinformation zu Tafasitamab (Minjuvi) sollten Patientinnen und Patienten vor der Verabreichung von Tafasitamab mit einer Prämedikation, die Antipyretika, Antihistaminika oder Kortikosteroide umfassen kann, vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich während der ersten 3 Infusionen und ist bei nachfolgenden Infusionen optional. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Bei einer Therapie mit Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁴. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel: Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie</i>				
Lenalidomid	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823)	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfsstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

⁴ Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 30. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tafasitamab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Dezember 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Januar 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung (hier nur, wenn tatsächlich in SN vorgelegte Aspekte nachbewertet wurden: von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten) wurde am 11. Februar 2022 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	11. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Februar 2022 16. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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):

Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid)

Vom 3. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Januar 2022 (BANz AT 09.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tafasitamab wie folgt ergänzt:

Tafasitamab

Beschluss vom: 3. März 2022

In Kraft getreten am: 3. März 2022

BAnz AT 21.03.2022 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. März 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Tafasitamab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von Tafasitamab:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie L-MIND:

Studiendesign: einarmig, offen, multizentrisch

Intervention: Tafasitamab + Lenalidomid gefolgt von Tafasitamab

Datenschnitt: 3. Datenschnitt vom 30. Oktober 2020

Mortalität

Endpunkt	Tafasitamab + Lenalidomid	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben		
	80	33,5 [18,3; n. e.] 41 (51,3)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Dezember 2021) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Tafasitamab + Lenalidomid				
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>			
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b					
	80	11,6 [6,3; 45,7] 42 (52,5)			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
		Baseline	Zyklus 2 Tag 1	Zyklus 3 Tag 1	Zyklus 4 Tag 1
B-Symptomatik					
Gewichtsverlust	0	4 (5)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)
Fieber (> 38 °C)		1 (1,3)	0	0	0 ^c
Nachtschweiß		7 (8,8)	0	0	0 ^c

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie L-MIND nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Tafasitamab + Lenalidomid	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)		
	81	81 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
	81	43 (53,1)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
	81	63 (77,8)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Wirkstoffkomponente)		
	81	20 (24,7)

(Fortsetzung)

Endpunkt	Tafasitamab + Lenalidomid	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 %		
SOC		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81	46 (56,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	81	24 (29,6)
Herzerkrankungen	81	8 (9,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	81	7 (8,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	81	7 (8,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81	7 (8,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	81	7 (8,6)
Untersuchungen	81	5 (6,2)
Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen	81	5 (6,2)
Gefäßerkrankungen	81	5 (6,2)
Schwerwiegende UE (SUE) (Inzidenz ≥ 5 %)		
SOC		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	81	21 (25,9)
Erkrankungen des Nervensystems	81	7 (8,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81	6 (7,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81	6 (7,4)
Herzerkrankungen	81	6 (7,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	81	6 (7,4)

(Fortsetzung)

UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades (post hoc)		
Hautausschlag	81	30 (37)
Erkrankungen des Harnweges	81	15 (18,5)
Infektiöse Lungenentzündung	81	9 (11,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	81	8 (9,9)
Sepsis	81	4 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	81	3 (3,7)
Präspezifizierte UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades		
Tumor-Flare-Reaktion	81	3 (3,7)
Tumorlysesyndrom	81	0
Sekundäre Primärmalignome	81	k. A.
Infusionsreaktionen	81	k. A.
Allergische Reaktionen auf die Studienmedikation vom Grad ≥ 3	81	k. A.
Zytokin-Freisetzungssyndrom	81	0
Überdosen	81	0
^a Konfidenzintervalle für den Median wurden mithilfe der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet ^b Daten aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers vom 30.08.2021 ^c Zum vorliegenden Symptom wird eine Rücklaufquote von 70 % knapp unterschritten (bei Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$) und bei Nachtschweiß jeweils 68,8 %). Da zu einem Symptom jedoch eine Rücklaufquote von 70 % vorliegt, werden zur besseren Übersicht Ergebnisse zur gesamten B-Symptomatik dargestellt.		
Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; k. A. = keine Angabe; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; vs. = versus		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 730 bis 1560 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Minjuvi (Wirkstoff: Tafasitamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tafasitamab darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tafasitamab	155.670,90 €
Lenalidomid	94 249,92 €
Gesamt	249.920,82 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Februar 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2+3: 4 Zyklus 4-13: 2	33	2 343 €

I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. März 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)
Tafasitamab
(Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid)

Vom 3. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAZ, Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Januar 2022 (BAZ AT 09.03.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tafasitamab wie folgt ergänzt:

Tafasitamab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. März 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Tafasitamab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von Tafasitamab:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Dezember 2021), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ø	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie L-MIND:

Studiendesign: einarmig, offen, multizentrisch

Intervention: Tafasitamab + Lenalidomid gefolgt von Tafasitamab

Datenschnitt: 3. Datenschnitt vom 30. Oktober 2020

Mortalität

Endpunkt	Tafasitamab + Lenalidomid	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben		
	80	33,5 [18,3; n. e.] 41 (51,3)

Morbidität

Endpunkt	Tafasitamab + Lenalidomid				
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b					
	80	11,6 [6,3; 45,7] 42 (52,5)			
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
	N	Baseline	Zyklus 2 Tag 1	Zyklus 3 Tag 1	Zyklus 4 Tag 1

B-Symptomatik

Endpunkt	80				
Gewichtsverlust		4 (5)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)
Fieber (> 38 °C)		1 (1,3)	0	0	0 ^c
Nachtschweiß		7 (8,8)	0	0	0 ^c

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie L-MIND nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Tafasitamab + Lenalidomid	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)		
	81	81 (100)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
	81	43 (53,1)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)		
	81	63 (77,8)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Wirkstoffkomponente)		
	81	20 (24,7)



Endpunkt	Tafasitamab + Lenalidomid	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Schwere UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 %		
SOC		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81	46 (56,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	81	24 (29,6)
Herzerkrankungen	81	8 (9,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	81	7 (8,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	81	7 (8,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81	7 (8,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	81	7 (8,6)
Untersuchungen	81	5 (6,2)
Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen	81	5 (6,2)
Gefäßerkrankungen	81	5 (6,2)
Schwerwiegende UE (SUE) (Inzidenz ≥ 5 %)		
SOC		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	81	21 (25,9)
Erkrankungen des Nervensystems	81	7 (8,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81	6 (7,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81	6 (7,4)
Herzerkrankungen	81	6 (7,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	81	6 (7,4)
UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades (post hoc)		
Hautausschlag	81	30 (37)
Erkrankungen des Harnweges	81	15 (18,5)
Infektiöse Lungenentzündung	81	9 (11,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	81	8 (9,9)
Sepsis	81	4 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	81	3 (3,7)
Präspezifizierte UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades		
Tumor-Flare-Reaktion	81	3 (3,7)
Tumorlysesyndrom	81	0



Endpunkt	Tafasitamab + Lenalidomid	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Sekundäre Primärmalignome	81	k. A.
Infusionsreaktionen	81	k. A.
Allergische Reaktionen auf die Studienmedikation vom Grad ≥ 3	81	k. A.
Zytokin-Freisetzungssyndrom	81	0
Überdosen	81	0

- a Konfidenzintervalle für den Median wurden mithilfe der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet
b Daten aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers vom 30. August 2021
c Zum vorliegenden Symptom wird eine Rücklaufquote von 70 % knapp unterschritten (bei Fieber ($> 38^\circ\text{C}$) und bei Nachtschweiß jeweils 68,8 %). Da zu einem Symptom jedoch eine Rücklaufquote von 70 % vorliegt, werden zur besseren Übersicht Ergebnisse zur gesamten B-Symptomatik dargestellt.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; k. A. = keine Angabe; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt

ca. 730 bis 1 560 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Minjuvi (Wirkstoff: Tafasitamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tafasitamab darf nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tafasitamab	155 670,90 €
Lenalidomid	94 249,92 €
Gesamt	249 920,82 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 + 3: 4 Zyklus 4 – 13: 2	33	2 343 €



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. März 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Tafasitamab zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, in Kombination mit Lenalidomid ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. August 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Tafasitamab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 11. Februar 2022 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalido



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tafasitamab
- **Handelsname:** Minjuvi
- **Therapeutisches Gebiet:** Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Incyte Biosciences Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.12.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-09-15-D-732)

Modul 1

(pdf 194,33 kB)

Modul 2

(pdf 194,28 kB)

Modul 3

(pdf 707,64 kB)

Modul 4

(pdf 25,24 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/740/>

15.12.2021 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 1,73 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 449,46 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2022
 - Mündliche Anhörung: 24.01.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.01.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.01.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tafasitamab - 2021-09-15-D-732*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 24.01.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24. Januar 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Tafasitamab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Incyte Biosciences Germany GmbH	05.01.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)	05.01.2022
Novartis Pharma GmbH	20.12.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.12.2021
Roche Pharma AG	21.12.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	05.01.2022
Gilead Sciences GmbH	05.01.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	05.01.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.01.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Incyte Biosciences Germany GmbH						
Fr. Gau	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Flach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Manzke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Widner-Andrä	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Lorenz Trümper	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Dr. Docter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Templin	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
German Lymphoma Alliance e.V. (GLA)						
Hr. Prof. Dr. Borchmann	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Schmidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Hr. Dr. Anton	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Fr. Riplinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Giehl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Gossens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Jacobs	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Dr. Polley	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Prasad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Hr. Böhme	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Incyte Biosciences Germany GmbH

Datum	05. Januar 2022
Stellungnahme zu	Tafasitamab/MINJUVI®
Stellungnahme von	<i>Incyte Biosciences Germany GmbH</i> <i>Perchtinger Straße 8 - 10, 81379 München</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeine Anmerkungen: Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Zulassungsinhaber des Wirkstoffes Tafasitamab (MINJUVI®) nimmt die Incyte Biosciences Germany GmbH nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung für Orphan Drugs des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 15.12.2021 für das am 30.08.2021 eingereichte Nutzendossier [1]. Tafasitamab (in Kombination mit Lenalidomid) erhielt am 26.08.2021 durch die Europäische Kommission auf Grundlage der Ergebnisse der einarmigen Phase-II-Studie L-MIND eine bedingte Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und 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 [2]. Supportive Evidenz für die Zulassung lieferten die Studie MOR208C201 sowie ein indirekter Vergleich der Studie L-MIND mit der retrospektiven Studie RE-MIND [3]. Kollaborationspartner des pU für das bisherige klinische Entwicklungsprogramm sowie den Zulassungsprozess von Tafasitamab im DLBCL bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) sowie Sponsor der Studie L-MIND ist die MorphoSys AG. Tafasitamab ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, der Orphan-Drug-Status wurde in der Europäischen Union am 15.01.2015 anerkannt. Vor dem Hintergrund der geplanten	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Markteinführung von Tafasitamab wurde der Orphan-Drug-Status von Tafasitamab erneut durch die EMA geprüft und am 15.07.2021 bestätigt [4]. Diese Entscheidung der EMA beruht auf dem hohen patientenrelevanten klinischen Nutzen von Tafasitamab für die Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation, denen nur wenige Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen und die insgesamt eine schlechte Prognose aufweisen [4]. Die Zulassung durch die EMA begründet sich zum einen auf den vielversprechenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Studie L-MIND, zum anderen erfolgte die erneute Bestätigung des Orphan-Drug-Status im Hinblick auf den hohen therapeutischen Bedarf in der Indikation rezidiertes oder refraktäres (R/R) DLBCL, welcher im Folgenden erläutert wird. Beim DLBCL handelt es sich um die am weitesten verbreitete maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Das DLBCL gehört zur Klasse der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) [5] und macht 30-40% aller NHL aus [6]. Somit stellt das DLBCL die häufigste Form des B-Zell-Lymphoms dar und umfasst rund ein Drittel aller NHL in den westlichen Regionen [7]. Es zählt zu den reifzelligen lymphatischen Neoplasien und ist durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet [8]. Das DLBCL und die ihm verwandten Entitäten sind prinzipiell heilbare, unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankungen [8]. Etwa 20-50% der betroffenen Patientinnen und Patienten sprechen entweder nicht auf die Erstlinien-Therapie an oder erleiden nach einer Erstlinien-Therapie einen Rückfall [9, 10]. Während für DLBCL-Patientinnen und -Patienten in der Erstlinien-Therapie primär kurative Behandlungskonzepte mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von bis zu 70% [6] zur Verfügung stehen, ist für Patientinnen und Patienten mit	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rezidivierter und/oder refraktärer Erkrankung die Prognose mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr deutlich schlechter [9, 11-13]. Der Einsatz potenziell kurativer Therapien (d. h. intensive Induktionstherapie gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosis-Therapie mit anschließender ASZT, allogene Stammzelltransplantation [alloSZT], Chimeric Antigen Receptor [CAR]-T-Zell-Therapien) ist in dieser Patientenpopulation, die eine nach einer oder mehr systemischen Therapien rezidierte oder refraktäre Erkrankung aufweist, ohne dass eine dauerhafte Remission erzielt werden konnte, häufig nicht möglich. Letztendlich gibt es keine übereinstimmend empfohlene Standardtherapie für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die für eine Stammzelltransplantation ungeeignet sind [8, 14-16]. Dementsprechend besteht gerade für Patientinnen und Patienten, welche beispielsweise aufgrund ihres Alters, bestehender Chemo-Refraktärität oder Co-Morbiditäten für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, ein erhöhter medizinischer Bedarf. Mit Tafasitamab (in Kombination mit Lenalidomid) steht Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem DLBCL, die wie oben beschrieben nicht für eine ASZT infrage kommen, nun eine neue Therapieoption zur Verfügung, die im Vergleich zum seit Januar 2020 im selben Anwendungsgebiet zugelassenen Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polivy® (Polatuzumab Vedotin) vergleichbare Ansprechraten und eine längere Ansprechdauer aufweist [4]. Die Zulassung von Tafasitamab durch die EMA erfolgte aufgrund der Ergebnisse hinsichtlich der objektiven Ansprechrate, einem vollständigen, tiefen Ansprechen mit guter Ansprechdauer sowie dementsprechend sehr guter Daten zum progressionsfreien Überleben	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Gesamtüberleben anhand einer einarmigen Phase-II-Studie (L-MIND) [4]. Der derzeitige Evidenzgrad, welcher aus einer einarmigen Phase-II-Studie resultiert, die nicht als Zulassungsstudie konzipiert war und gegebenenfalls ein hohes Verzerrungspotential aufweist, induziert die Notwendigkeit weiterer Evidenz zu Tafasitamab. Im Folgenden wird das derzeit laufende Studienprogramm kurz beschrieben. Um Patientinnen und Patienten mit einem unbehandelten DLBCL Tafasitamab auch in der Erstlinien-Therapie zur Verfügung zu stellen, wird zum einen die Phase-I-Studie firstMIND durchgeführt, in der die Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid zusammen mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydoxorubicin, Vincristin, Predniso[lo]n) gegen die Kombination aus Tafasitamab und R-CHOP verglichen wird. Es handelt sich um eine offene, kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab in Patientinnen und Patienten mit einer kürzlich erfolgten DLBCL-Diagnose untersucht und voraussichtlich in Q1 2023 beendet sein wird. Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab im Vergleich zur Standardtherapie in dieser Patientenpopulation wird voraussichtlich als zulassungsbegründende Studie die randomisierte, kontrollierte, verblindete Phase-III-Studie frontMIND, in der die Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid zusammen mit R-CHOP gegen die Therapie mit R-CHOP bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten (Erstlinie) mit DLBCL verglichen wird, durchgeführt [17]. Die Ergebnisse der Primäranalyse werden Q1 2025 erwartet. Die Studie firstMIND stellt demnach die Basis für die Studie frontMIND dar [17]. Zusätzlich werden Daten zur Langzeitsicherheit über die randomisierte, kontrollierte, verblindete Phase-II/III-Studie Studie B-MIND erhoben, in	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der die Kombinationstherapie aus Tafasitamab und Bendamustin gegen eine Therapie mit Rituximab und Bendamustin bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL verglichen wird. Die Kombination von Tafasitamab und Bendamustin zeigt anhand bisheriger in vitro und in vivo Ergebnisse einen synergistischen Effekt, der in der Studie B-MIND bestätigt werden soll [18]. Die Ergebnisse dieser Primäranalyse werden Q4 2022 erwartet. Des Weiteren wird gemäß Auflage des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der EMA die Studie INCMOR 0208-305: A Phase-III, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (L-MIND2) aufgesetzt, um die in der Studie L-MIND gewonnenen Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab zu bestätigen [3]. Das Studienprotokoll wurde am 12.11.2021 bei der EMA/CHMP eingereicht. Der pU erwartet Ende Januar 2022 eine Rückmeldung dazu. Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten wird voraussichtlich Mitte 2022 starten und bis voraussichtlich Mitte 2024 laufen. Die beschriebenen Studien verfolgen unterschiedliche Zielsetzungen. Zum einen soll die bisherige Erkenntnislage zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab ausgeweitet und bestätigt werden (L-MIND2). Zum anderen soll die Anwendung auf DLBCL-Patientinnen und -Patienten in der Erstlinien-Therapie erweitert (frontMIND) sowie eine Kombination mit weiteren Wirkstoffen ermöglicht werden (B-MIND/ frontMIND/ firstMIND). Die Studie L-MIND2 hat eine confirmatorische Zielsetzung hinsichtlich der zulassungsbegründenden	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie L-MIND. Ebenso wird mit den Studien B-MIND und frontMIND das Ziel verfolgt, das positive Sicherheitsprofil von Tafasitamab zu bestätigen. In der vorliegenden Stellungnahme geht Incyte auf die Anmerkungen des G-BA in seiner Nutzenbewertung zu den folgenden Themen ein: Design und Methodik der Studie L-MIND – allgemeine Anmerkungen Design und Methodik der Studie L-MIND – Studienprotokolle Design und Methodik der Studie L-MIND – SAP L-MIND / RE-MIND2 – Vergleichbarkeit der Patientenpopulation L-MIND / RE-MIND2 – Vergleichbarkeit der Operationalisierung der Endpunkte Zensierungsgründe Gesamtüberleben Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse Langzeitsicherheit von Tafasitamab Subgruppenanalysen nach IPI-Score Endpunkt B-Symptomatik Primär refraktäre Patientinnen und Patienten in der Studie L-MIND	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 52, Zeilen 15, 31-32	Design und Methodik der Studie L-MIND – allgemeine Anmerkungen Anmerkung <i>„Aus der Berichtsqualität der Studienunterlagen von L-MIND resultieren einige Unklarheiten.“</i> <i>„In der Gesamtschau schränkt die Berichtsqualität der Studienunterlagen die Aussagekraft der Ergebnisse ein.“</i> Position von Incyte Biosciences Germany GmbH Der pU ist sich bewusst, dass die ursprünglich nicht als zulassungsbegründende Studie konzipierte Studie L-MIND in ihrer Planung und Durchführung nicht in allen Aspekten den Standards einer Zulassungsstudie entspricht sowie die vom G-BA definierten Standards zum Beleg eines Nutznachweises nicht optimal erfüllt. Die Tatsache, dass die Studie L-MIND trotzdem von der EMA als zulassungsbegründende Studie für eine bedingte Zulassung akzeptiert wurde, begründet sich zum einen durch die sehr guten Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffkombination aus Tafasitamab und Lenalidomid, zum	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Berichtsqualität der vorgelegten Studienunterlagen weist grundsätzlich zahlreiche Limitationen auf.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	anderen durch den hohen ungedeckten Versorgungsbedarf der von der Zulassung umfassten Patientenpopulation [4]. Wie bereits erläutert sieht auch die EMA die Notwendigkeit, die bisherige Evidenz zu validieren beziehungsweise auszuweiten und hat mit der Zulassung ein konfirmatorisches Studienprogramm (L-MIND2, B-MIND, frontMIND) beauftragt [3]. Jedoch bleibt festzuhalten, dass aufgrund der vorgelegten Daten eine Zulassung erfolgte und daher die Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels (zbAM) als belegt gilt, auch wenn die exakte Effektgröße der Behandlungsergebnisse auf Basis der einarmigen Studie L-MIND nicht abschließend beurteilt werden kann. Das zbAM wird in Fachkreisen als wichtige Erweiterung des therapeutischen Portfolios für die von der Zulassung umfasste, schwer zu behandelnde Patientenpopulation gesehen. Die Langzeitdaten aus der Zulassungsstudie sowie bisherige Rückmeldungen zu ersten Erfahrungen aus dem klinischen Versorgungsalltag bestätigen die gute Balance aus Wirksamkeit und sehr guter Verträglichkeit der Wirkstoffkombination Tafasitamab/Lenalidomid. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine ASZT infrage kamen, einschließlich Patientinnen und Patienten mit primär refraktärer Erkrankung, nach Erhalt der Kombinationstherapie Tafasitamab/Lenalidomid, gefolgt von	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tafasitamab als Monotherapie ein klinisch signifikantes und dauerhaftes Ansprechen gezeigt haben. Das auf Basis der langjährigen Erfahrungen mit Lenalidomid und aus früheren Studien zu Tafasitamab erwartbare und im klinischen Alltag gut handhabbare Sicherheitsprofil resoniert in der guten Verträglichkeit der Wirkstoffkombination. Zudem konnte das vorteilhafte Nebenwirkungsprofil während der Tafasitamab Monotherapie bestätigt werden [19]. Im Folgenden wird zu einzelnen Kritikpunkten Stellung genommen. Vorgeschlagene Änderung: Keine.	
Seite 52, Zeile 16-18 Seite 53,	Design und Methodik der Studie L-MIND – Studienprotokolle Anmerkung <i>„Wie bereits aus dem Kapitel 2.2 Protokolländerungen hervorgeht, konnten weder vollumfängliche Angaben noch Zusammenfassungen zu allen Protokolländerungen im Studienverlauf identifiziert werden. Unter anderem kann daher die Relevanz von Protokollversion 7 nicht abschließend beurteilt werden.“</i> <i>„Wesentlichere Änderungen wurden zwar bereits etwa 3 Monate nach Studienbeginn mit Protokollversion 5 definiert, jedoch liegen</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeilen 5-7	<i>keine Informationen dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten unter welcher Protokollversion eingeschlossen oder ausgeschlossen wurden.“</i> Position von Incyte Biosciences Germany GmbH Unter der Protokollversion 4.0 wurden 24 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, alle weiteren 57 Patientinnen und Patienten wurden unter Protokollversion 5.0 eingeschlossen [20]. Unter Protokollversion 6.0 erhielten die bereits eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die von der Therapie mit Tafasitamab profitieren, die Möglichkeit, Tafasitamab über die initial geplanten 24 Zyklen hinaus zu erhalten. Einhergehen damit Änderungen in der Datenerhebung während der weiteren Behandlungsphase. Es besteht somit die Möglichkeit, über einen länger andauernden Zeitraum Daten zu einer Therapie mit Tafasitamab zu generieren [20]. Die Protokollversion 7.0 wurde nötig, um dem Wechsel des Pharmakovigilanz-Anbieters Rechnung zu tragen und hatte keine Implikationen auf die Behandlung oder Beobachtung der Patientinnen und Patienten innerhalb der Studie L-MIND [20]. Vorgeschlagene Änderung: „Wesentliche Änderungen nach Einschluss der ersten Patientinnen und Patienten wurden etwa 3 Monate nach Studienbeginn mit	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Protokollversion 5.0 definiert. Unter Protokollversion 4 wurden 24 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen, alle weiteren Patientinnen und Patienten wurden unter Protokollversion 5.0 eingeschlossen. Protokollversion 7.0 hat keine Auswirkung auf die Behandlung oder Beobachtung von Patientinnen und Patienten“	
Seite 33, Zeilen 15ff	Design und Methodik der Studie L-MIND – SAP Anmerkung <i>„Der Datenschnitt für die primäre Analyse hat am 30.11.2018 stattgefunden, sodass lediglich die Version 1.0 des statistischen Analyseplans (Statistical Analysis Plan, SAP) vor dem ersten Datenschnitt finalisiert war. Die vorliegende Nutzenbewertung fußt auf dem aktuellsten Datenschnitt vom 30.10.2020. Zu diesem Zeitpunkt war der SAP in Version 2.0 inkl. Addendum 4.0 vom 10.06.2020 finalisiert. Im Studienbericht (01.03.2021) ist vermerkt, dass die Analysen zum Datenschnitt 30.10.2020 auf dem SAP Version 2.0 inkl. Addendum 6.0 vom 21.12.2020 fußen. Demnach waren die Analysen teilweise nicht präspezifiziert und etwaige Anpassungen können unter Kenntnis der Ergebnisse vorheriger Datenschnitte vorgenommen worden sein.“</i> Position von Incyte Biosciences Germany GmbH:	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist für den pU nachvollziehbar, dass die teilweise nach Einschluss von Patientinnen und Patienten bzw. nach Datenbankschluss erfolgten Änderungen der SAP-Versionen 2.0 und 3.0 einer Erklärung bedürfen. Aus den im Folgenden dargelegten Gründen, welche zu den vorgenommenen Änderungen der SAPs geführt haben, lässt sich entnehmen, dass unabhängig vom Zeitpunkt mit den vorgenommenen Änderungen kein Einfluss auf die Analysepopulationen und im Wesentlichen auch nicht auf die Analysen selbst ausgeübt wurde [20]. Durch die vorgenommenen Änderungen wurde der Umfang der statistischen Analysen erweitert, da es sich zumeist um Ergänzungen bzw. Präzisierungen handelt [20]. Die wesentlichen Ergänzungen bzw. Präzisierungen sind im Folgenden zusammengefasst. <u>Änderungen von SAP Version 1.0 auf Version 2.0</u> Die SAP-Version 2.0 enthält keine wesentlichen Änderungen der statistischen Methodik gegenüber dem SAP-Version 1.0. Sowohl die statistische Methodik des primären als auch der wesentlichen sekundären Endpunkte blieb unverändert. Des Weiteren blieben die Analysepopulationen unverändert und es wurden keine Analysen entfernt. Die SAP-Version 2.0 enthält weitergehende Details zur statistischen Methodik (z. B. Zensierungsregeln gemäß der Guideline der	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Amerikanischen Behörde für die Zulassung von Überwachung von Lebensmitteln und Arzneimitteln (United States Food and Drug Administration, FDA) "Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics"), weitergehende Definitionen, die Spezifizierungen weiterer Tabellen, Subgruppenanalysen und Grafiken. Der SAP erhielt auch eine strukturelle – jedoch keine weitergehende inhaltliche – Überarbeitung. <u>SAP-Version 2.0 Addendum 1.0, 2.0 und 3.0</u> Es wurden in Addendum 1.0 und 2.0 zusätzliche • Subgruppenanalysen • Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit • Patienten-Listings • Grafiken definiert. In Addendum 3.0 wurden lediglich zusätzliche Grafiken definiert. <u>SAP-Version 2.0 Addendum 4.0</u>	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine zusätzliche Subgruppenanalyse nach „zentral bestätigte Diagnose eines DLBCL“ wurde ergänzt. <u>SAP-Version 2.0 Addendum 5.0</u> Ergänzung von Sensitivitätsanalysen auf Basis des Safety Analysis Sets anstatt des Full Analysis Sets, von Subgruppenanalysen und supportiven Analysen sowie weiteren Tabellen zur Sicherheit und Verträglichkeit. <u>SAP-Version 2.0 Addendum 6.0</u> Ergänzung zusätzlicher Sensitivitätsanalysen und eine Erweiterung der Suchterme zur Klassifizierung der Todesfälle und der Behandlungsabbrüche von Lenalidomid, um neuere Einträge in der Datenbank genau abzubilden. Vorgeschlagene Änderung Die für die Nutzenbewertung relevanten Analysen waren vor Kenntnis erster Daten im SAP Version 1.0 spezifiziert. Sowohl die statistische Methodik des primären Endpunkts als auch der wesentlichen sekundären Endpunkte blieb unverändert. Desgleichen blieben die Analysepopulationen unverändert und es	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden keine Analysen entfernt. In der nach Datenbankschluss erstellten SAP-Version und den zugehörigen Addenden wurden im Wesentlichen Ergänzungen und genauere Spezifizierungen vorgenommen. Dies beeinträchtigt die Validität der Analysen nicht.	
Seite 56, Zeilen 14ff	L-MIND / RE-MIND2 – Vergleichbarkeit der Patientenpopulation Anmerkung <i>„Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die maßgeblichen Gründe sind hierbei die Unsicherheiten bezüglich Ähnlichkeit sowie die tatsächlich beobachtbaren Unterschiede zwischen den im indirekten Vergleich berücksichtigten Patientenpopulationen.“</i> <i>„wurde Krankheitsschwere, operationalisiert als Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) und nach dem Internationalen Prognostischen Index (IPI)-Score, beim Matching nicht berücksichtigt“</i> <i>„Auch in dieser externen Kontrollpopulation lag ein hoher Anteil fehlender Werte für diese Charakteristika vor mit 15% beim ECOG-Status und 20% beim IPI.“</i> <i>„Darüber hinaus wurden auch in der RE-MIND2-Studie etliche Patientencharakteristika nicht erhoben, sodass die Ähnlichkeit der Patientinnen und Patienten der Studien L-MIND und RE-MIND2 bezüglich dieser Kriterien offen bleibt. Dies betrifft beispielsweise</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Indirekte Vergleiche</u> Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer zur Ableitung eines Zusatznutzens für Tafasitamab einen indirekten Vergleich dar. Für diesen indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer neben der Studie L-MIND die retrospektive Beobachtungsstudie RE-MIND2 vor, in die Patientinnen und Patienten mit rezidierten oder refraktären DLBCL eingeschlossen und mit einer patientenindividuellen Therapie behandelt wurden. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier auch die im Rahmen des Zulassungsprozesses eingereichte retrospektive Beobachtungsstudie RE-MIND vor, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. In die Studie RE-MIND wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Faktoren wie Krankheitsdauer, Zeit seit Abbruch der vorangegangenen Therapie oder der Dauer zwischen der Diagnose und dem ersten Rezidiv. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Faktoren für die Prognose der im indirekten Vergleich untersuchten Endpunkte relevant sind.“</i> Position von Incyte Biosciences Germany GmbH Es wurde ein Propensity-Score Matching unter Berücksichtigung von Alter, Anzahl vorangegangener Therapien, des Status hinsichtlich Refraktärität auf die letzte vorherige Therapie, erhöhter L-Lactatdehydrogenase (LDH)-Level, des Ann-Arbor-Stadiums, der Vorgeschichte einer primären Refraktärität, vorheriger ASZT, Neutropenie und Anämie durchgeführt. Die Krankheitsschwere wird hierbei durch das Ann-Arbor Krankheitsstadium, des Status hinsichtlich Refraktärität auf die letzte vorherige Therapie sowie die Vorgeschichte einer primären Refraktärität und das LDH-Level abgebildet und entsprechend berücksichtigt. Hinsichtlich dieser Parameter zeigt sich ein sehr gutes Matching der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme. Der IPI-Score basiert auf Alter, Ann-Arbor Stadium, LDH-Level, Anzahl extranodaler Manifestationen und ECOG. Das Alter, das Ann-Arbor Stadium sowie das LDH-Level wurden beim Matching berücksichtigt, d. h. drei von fünf Parametern des IPI-Scores sind beim Matching berücksichtigt worden.	refraktärem DLBCL eingeschlossen, die ausschließlich mit einer Lenalidomid-Monotherapie behandelt wurden. Für die beiden indirekten Vergleiche wurde jeweils auf ein Propensity Score Matching zurückgegriffen, um die Adjustierung für Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zu ermöglichen. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wurde allerdings keine systematische Recherche zur Identifizierung potentieller Confounder sowie zur Operationalisierung der berücksichtigten Matchingfaktoren (z.B. zur Begründung der Wahl binärer Ausprägungen) und eine darauf beruhende Bewertung vorgelegt, so dass möglicherweise auch weitere Confounder oder andere Operationalisierungen der berücksichtigten Confounder relevant sind. Die Berichtsqualität der vorgelegten Studienunterlagen weist grundsätzlich zahlreiche Limitationen auf. <i>Zur Studie RE-MIND2</i> In die Studie RE-MIND2 wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem DLBCL eingeschlossen, die nach Angaben gemäß Studienprotokoll mit einer patientenindividuellen Therapie nach ärztlicher Maßgabe behandelt wurden. Aus Sicht des G-BA entspricht der überwiegende Teil der in der RE-MIND2-Studie

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der ECOG-PS beschreibt die Fähigkeit eines Patienten, Aktivitäten des täglichen Lebens selbstständig durchzuführen. Hierbei wird auf einer 6 Punkte-Skala die Aktivität des Patienten beurteilt von 0 = normale Aktivität bis 5 = Tod [21]. Mit dem ECOG-PS wird der Allgemeinzustand eines Patienten beurteilt [22]. Die Beurteilung der Schwere der Grunderkrankung ist hierbei nicht von Interesse [21]. Sensitivitätsanalysen basierend auf einem Matching, welches zusätzlich den ECOG-PS zu Baseline verwendet und primäre Refraktivität durch primäre Progression und frühes Rezidiv ersetzt, zeigen vergleichbare Ergebnisse. Das Gesamtüberleben HR [95%-KI] ist hierbei 0,553 [0,358; 0,853] [23] und zeigt daher eine sehr gute Übereinstimmung mit der primären und im Dossier dargestellten Analyse, hier beträgt das HR [95%-KI] 0,553 [0,358; 0,855]. Der IPI-Score als prognostischer Faktor ist im klinischen Alltag relevant bei der Initialdiagnose. Bei rezidierten Patientinnen und Patienten spielt der IPI-Score eine untergeordnete Rolle und wird nicht standardmäßig erhoben. Die Tatsache, dass in der Studie L-MIND Patientinnen und Patienten mit R/R DLBCL betrachtet wurden erklärt, warum im klinischen Alltag für diese Patientinnen und Patienten keine regelhafte Erhebung nach IPI-Score durchgeführt wurde. Demnach ist es schlüssig, dass nicht für alle	durchgeführten Therapieoptionen dem als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland. Die zugrundeliegenden Informationen wurden retrospektiv aus Patientenakten extrahiert. Dabei wurde auf eine Ähnlichkeit in Bezug auf die geographische Herkunft der Patientinnen und Patienten zwischen den Studien geachtet. Das Propensity Score Matching zwischen den beiden Studien L-MIND und RE-MIND2 erfolgte in einem Verhältnis von 1:1, trotz einer ursprünglichen Planung von einem Verhältnis von bis zu 1:4. Als Confounder wurden Alter, Ann Arbor Stage, Refraktärität gegenüber der letzten Therapielinie, Anzahl Vortherapien, primäre Refraktärität, vorherige ASZT, erhöhte LDH-Level, Neutropenie und Anämie berücksichtigt. Der ECOG-PS wurde dagegen nicht in das als Primäranalyse vorgelegte Matching einbezogen. Eine unter Einbeziehung des ECOG-PS im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegte Sensitivitätsanalyse stellt hingegen eine teilweise oder gänzlich andere Matchingpopulation dar. Die berücksichtigten Kriterien erscheinen zwar prinzipiell relevant für die Adjustierung im vorliegenden Anwendungsgebiet, wie bereits beschrieben liegt eine systematische Recherche diesbezüglich jedoch nicht vor. Auch eine Überprüfung hinsichtlich multivariabler Imbalancen zwischen den im Matching berücksichtigten Patientencharakteristika liegt nicht vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten Daten nach IPI-Score vorliegen, welche beim Matching hätten berücksichtigt werden können. Grundsätzlich muss festgestellt werden, dass im Rahmen von retrospektiven Datenauswertungen die Erhebung von Baselinecharakteristika nicht immer im gewünschten Umfang möglich ist, daher verbleiben hier hinsichtlich mancher Charakteristika Unsicherheiten. Vorgeschlagene Änderung Auch unter Einbezug des ECOG-PS in das Matching zeigt sich ein Überlebensvorteil der Therapie mit Tafasitamab. Es ist nicht davon auszugehen, dass der ECOG-PS einen relevanten Einfluss auf die Effektgröße des Gesamtüberlebens hat. Es verbleiben Unsicherheiten zu einigen Baseline-Charakteristika, die im Rahmen der retrospektiven Erhebung in der RE-MIND2 nicht gänzlich ausgeräumt werden können. Der pU ist nichtsdestotrotz der Ansicht, dass in Anbetracht der Effektgröße des Gesamtüberlebens ein positiver Effekt der Behandlung mit Tafasitamab zu konstatieren ist.	Das relevanteste prognostische Kriterium im Anwendungsgebiet stellt entsprechend der Ausführungen der klinischen Expertinnen und Experten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ dar. Dies wurde von den klinischen Expertinnen und Experten damit begründet, dass DLBCL-Patientinnen und -Patienten, die refraktär sind oder ein frühes Rezidiv aufweisen, deutlich schlechter auf bereits etablierte Therapieoptionen ansprechen als Patientinnen und Patienten mit einem späten Rezidiv. Nach Aussagen der klinischen Expertinnen und Experten ist aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit einem späten Rezidiv in der Studie L-MIND von einer in Bezug auf das Risiko selektierten Population auszugehen, da nur sehr wenige Patientinnen und Patienten mit einer Refraktärität oder einem frühen Rezidiv und somit ungünstigem Risiko eingeschlossen wurden. Für die Studie RE-MIND2 liegen diesbezüglich keine Informationen vor, sodass unklar ist, ob die Studienpopulationen der Studien L-MIND und RE-MIND2 bezüglich dieses relevanten prognostischen Kriteriums „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ hinreichend vergleichbar sind. Für das Propensity Score Matching wurde die primäre Refraktärität zwar in binärer Ausprägung im Matching berücksichtigt, aus Sicht des G-BA ist die Operationalisierung jedoch nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet das Kriterium „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ hinreichend abzubilden.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zudem liegen aus der Studie RE-MIND2 nur eingeschränkte Informationen zur Operationalisierung patientenrelevanter Endpunkte vor, sodass sich auch diesbezüglich Unsicherheiten in der Vergleichbarkeit der beiden Studien L-MIND und RE-MIND ergeben. Insgesamt liegen dem indirekten Vergleich zwischen den Studien L-MIND und RE-MIND2 somit große Unsicherheiten zugrunde, welche insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bezüglich des relevanten Prognosefaktors „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ resultieren. Zudem liegt keine Bewertung und systematische Recherche zur Identifizierung potentieller Confounder im Anwendungsgebiet vor. In der Gesamtbetrachtung wird die Studie RE-MIND2 daher nicht für einen indirekten Vergleich zur Ableitung eines Zusatznutzens von Tafasitamab herangezogen.
Seite 56, Zeilen 30 ff	L-MIND / RE-MIND2 – Vergleichbarkeit der Operationalisierung der Endpunkte Anmerkung <i>„...liegen Unterschiede und Unsicherheiten in den für die Nutzenbewertung möglicherweise relevanten Endpunkten vor. Auch in der Studie RE-MIND2 fehlen Beschreibungen zur Operationalisierung der betrachteten Endpunkte. Es geht</i>	Bezüglich der Vergleichbarkeit der Operationalisierung der Endpunkte der beiden Studien L-MIND und RE-MIND2 wird auf die Kommentierung zum vorherigen Punkt (L-MIND/ RE-MIND2 – Vergleichbarkeit der Patientenpopulation) verwiesen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 21, Zeilen 25 ff	<i>beispielsweise nicht hervor, wie und wann Untersuchungen erfolgten, die zur Beurteilung des Ansprechens durchgeführt wurden. Zu Erhebungszeitpunkten als auch der Art der Erhebungen und ob diese innerhalb der Studie RE-MIND2 ähnlich erfolgten bzw. mit der Erhebung des Ansprechens bei der Studie L-MIND vergleichbar sind, konnten keine Informationen identifiziert werden.“</i> <i>„Es konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden, ob eine telefonische Kontaktaufnahme als Untersuchung gewertet wird. Weitere Unklarheiten ergeben sich weiterhin aufgrund uneindeutiger Angaben zur fortwährenden, standardisierten Erhebung bzw. Überprüfung des Überlebensstatus.“</i> Position von Incyte Biosciences Germany GmbH Die Studie L-MIND ist eine klinische Phase-II-Studie. Die Studie RE-MIND2 ist eine retrospektive Studie, in der aus Patientenakten Behandlungsverläufe extrahiert wurden. Daher erfolgte die Endpunkterhebung in der Studie L-MIND gemäß der Präspezifizierung im Studienprotokoll, in der Studie RE-MIND2 hingegen gemäß lokalen Standards nach Einschätzung des behandelnden Arztes.	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dies mag z. B. für das Ansprechen und unerwünschte Ereignisse von geringerem Grad mit einem erhöhten Verzerrungspotential einhergehen, das Gesamtüberleben und Therapieabbrüche werden jedoch auch im klinischen Alltag konsequent und eindeutig dokumentiert. Beim Gesamtüberleben kann zweifelsfrei von einer vergleichbaren Erhebung ausgegangen werden. Bei den Therapieabbrüchen mag die Begründung im Versorgungsalltag eventuell nicht stringent dokumentiert sein, die Tatsache jedoch, ob die Patientin/der Patient weiterhin die Therapie erhält, wird – insbesondere bei intravenös bzw. in der Klinik verabreichten Therapien – zuverlässig dokumentiert. Lediglich der Umstand, dass eine Prüftherapie im Zweifelsfall eher abgesetzt werden dürfte als eine bereits zugelassene Therapie könnte ein Indiz dafür sein, dass Therapieabbrüche unter Umständen zu Ungunsten des zbAM verzerrt sind, spricht ein Ergebnis zugunsten des zbAM also tendenziell unterschätzt werden könnte. Bei der Erhebung des Gesamtüberlebens in der Studie L-MIND wurde nach den vorgesehenen Visiten eine telefonische Erhebung des Überlebensstatus durchgeführt. Diese telefonische Erhebung ist einer Visite gleichgestellt. Vorgeschlagene Änderung	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Erhebung des Gesamtüberlebens und auch der Therapieabbrüche sind im Studiensetting und im Behandlungsalltag vergleichbar und daher in einem indirekten Vergleich zu berücksichtigen. Weitere verzerrende Aspekte treten, insbesondere beim Gesamtüberleben, nicht auf.	
S. 57 Z. 8-10 und 18-20	Zensierungsgründe Gesamtüberleben Anmerkung <i>„Angaben zu den Zensierungsgründen der 39 zensierten Patientinnen und Patienten liegen nicht vor. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die Zensierungen unabhängig vom Endpunkt erfolgten.“</i> <i>„Aufgrund umfangreicher Zensierungen um Monat 36, die in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich werden, lässt die Ereigniszeitanalyse bereits ab Monat 36 keine verlässlichen Aussagen mehr zu.“</i> Position von Incyte Biosciences Germany GmbH Die Zensierungsgründe im Full Analysis Set sind für die 39 Zensierungen des Datenschnitts vom 30.10.2020 (in Klammern jeweils die Anzahlen für die 32 zensierten, zentralpathologisch konfirmierte DLBCL-Patientinnen und -Patienten):	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Mortalität</u> In der Studie L-MIND wurden 41 (51,3 %) Todesfälle beobachtet, wobei die mediane Überlebenszeit bei 33,5 Monaten lag. Da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• 32 Patientinnen und Patienten (26) sind weiterhin unter Beobachtung, die Zensurierung erfolgte aufgrund des Datenschnitts. • 7 Patientinnen und Patienten (6) sind Lost-to-Follow-Up Hierdurch ergibt sich eine Rate an für die Nachbeobachtung verlorengegangenen Patienten von unter 10% [24]. Die Häufung der Zensurierungen um den Monat 36 reflektiert lediglich die hohe Rekrutierungsrate im Herbst 2017. Patientinnen und Patienten mit einem Gesamtüberleben von mehr als drei Jahren, die zum Datenschnitt 30.10.2020 noch am Leben waren, wurden zensuriert. Vorgeschlagene Änderung Die Zensurierungsgründe sind nachvollziehbar dargelegt. Der Großteil der Patientinnen und Patienten ist weiterhin unter Beobachtung und wurde lediglich zum Datenschnitt zensuriert.	
Seite 30, Zeilen 2-12, 15-17	Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse Anmerkung <i>„Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Angaben, dass Ereignisse, die eindeutig durch den Progress der zugrunde liegenden Erkrankung verursacht werden sowie das Tode, die auf</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>den Progress der zugrunde liegenden Erkrankung zurückgeführt werden und während der Sicherheitsnachbeobachtung auftreten, nicht als unerwünschtes Ereignis (UE) oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) berichtet werden sollen, widersprechen dem Berichten jeglicher UE. Außerdem wird diesbezüglich kein Reviewprozess beschrieben, daher können bei etwaiger Fehleinschätzung relevante Ereignisse nicht als UE erfasst werden und die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte UE abbilden.“</i> <i>„Inwiefern UE, welche nach der Sicherheitsnachbeobachtung (30 Tage nach Behandlungsende [End of Treatment, EoT] auftreten und im Zusammenhang mit der Studienmedikationsgabe stehen sowie sekundäre Primärmalignome, die nach der Sicherheitsnachbeobachtung auftreten, in die Ergebnisdarstellungen eingehen, erscheint zudem nicht klar.“</i> <i>„Die Validität von UE, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, erscheint hingegen aufgrund fehlender diesbezüglicher Kriterien eingeschränkt.“</i> Position von Incyte Biosciences Germany GmbH Die Unterscheidung von Nebenwirkungen aufgrund einer medikamentösen Therapie, einer Verschlechterung der bestehenden Symptomatik oder dem Entstehen von neuen	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	krankheitsbedingten Symptomen ist im klinischen Alltag nicht immer zweifelsfrei zu treffen. Daher ist die Intention, jedwedes Auftreten von unerwünschten Ereignissen zu dokumentieren. In onkologischen Studien wird dennoch immer wieder der Versuch unternommen, zwischen einem symptomatischen Fortschreiten der Grunderkrankung, Nebenwirkungen und zufällig auftretenden anderen symptomatischen oder messbaren (Laborparametern) Ereignissen zu differenzieren. Diese Differenzierung wird immer eine Unschärfe beinhalten. Todesfälle gehen – egal welcher Ursache – ins Gesamtüberleben ein. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA, die Gesamtmortalität zu betrachten und nicht diejenige Mortalität, die aufgrund unerwünschter Ereignisse aufgetreten ist. Von einer Untererfassung ist daher nicht auszugehen. Im Hinblick auf die UE/SUE (ohne Todesfälle), die im Zusammenhang mit einem Progress aufgetreten sind, ist eine Unterschätzung der Gesamtrate an UE nicht auszuschließen. Dementsprechend ist tendenziell von einer Unterschätzung der UE/SUE aufgrund der medikamentösen Intervention mit Tafasitamab/Lenalidomid auszugehen. Im Rahmen einer einarmigen Studie führt jedoch allein das Fehlen eines Kontrollarms dazu, dass die UE schwer beurteilbar sind. Die Unterschiede in der	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erhebung sind auch der Grund dafür, dass UE/SUE in den indirekten Vergleichen nicht berücksichtigt wurden. Im Rahmen des Early Access Programms (EAP), welches von Januar bis August 2021 durchgeführt wurde, wurden über einen Zeitraum von acht Monaten in Deutschland 35 Patientinnen und Patienten beobachtet, die mit Tafasitamab/Lenalidomid behandelt wurden [25]. Von den am EAP beteiligten deutschen Zentren wurden keine SUE durch die Kombinationstherapie Tafasitamab/Lenalidomid gemeldet. Das Ergebnis des EAP bestätigt ebenfalls das bereits von der EMA festgestellte positive Nebenwirkungsprofil von Tafasitamab sowohl in der Kombinationstherapie mit Lenalidomid als auch als Monotherapie [26]. In die Ergebnisdarstellung gehen nur UE ein, die unter der Therapie auftraten (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE), d. h. hier sind nur Ereignisse während der Behandlung und der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit enthalten. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden regelhaft TEAE verwendet. Die Einschätzung des Prüfarztes, ob ein Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht, ist aufgrund der potentiell subjektiven Einschätzung keine akzeptierte Operationalisierung. Das Fehlen diesbezüglicher Kriterien bringt also keine weitere Unsicherheit in die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit ein.	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung Es gehen keine UE, welche nach der Sicherheitsnachbeobachtung (30 Tage nach Behandlungsende [End of Treatment, EoT] auftreten, ein. Ob ein UE gemäß Prüfarztbeurteilung in Zusammenhang mit der Studienmedikation steht, ist nicht bewertungsrelevant.	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen.
Seite 45, Zeilen 2 und 3	Langzeitsicherheit von Tafasitamab Anmerkung „Die Behandlungsdauer der Studienpopulation beträgt bis zum Datenschnitt vom 30.10.2020 im Median 9,2 Monate [...].“ Position von Incyte Biosciences Germany GmbH Zum Datenschnitt 30.10.2020 liegen für einige Patientinnen und Patienten lange Behandlungsdauern mit Tafasitamab vor. 30 Patientinnen und Patienten (37,0%) beendeten die Kombinationstherapie Tafasitamab/Lenalidomid wie vorgesehen nach 12 Zyklen [27]. Diese Patientinnen und Patienten sowie die 4 Patientinnen und Patienten, die lediglich die Therapie mit Lenalidomid abgebrochen hatten, setzten die Behandlung mit Tafasitamab in Monotherapie fort [27]. Insgesamt haben	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	34 Patientinnen und Patienten von 81 Patientinnen und Patienten Tafasitamab als Monotherapie fortgeführt. Die mediane Dauer der Monotherapie mit Tafasitamab (nach Beendigung der Kombinationstherapie Tafasitamab/Lenalidomid) beträgt 14 Monate [27]. Zum Datenschnitt befanden sich noch 19 Patientinnen und Patienten in Monotherapie mit Tafasitamab. Zum vorigen Datenschnitt (30.11.2019) waren noch 22 Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Tafasitamab [27]. Dies zeigt zum einen, dass etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten sehr lange von Tafasitamab profitieren kann. Zum anderen zeigt ein Vergleich der zwischen diesen beiden Datenschnitten aufgetretenen UE, dass nur wenige weitere UE aufgetreten sind, die Langzeitverträglichkeit dementsprechend sehr gut ist [27]. So sind in diesem Zeitraum lediglich 6 schwere UE und 3 SUE bei diesen 22 Patientinnen und Patienten aufgetreten. Bei den SUE wurde vom Prüfarzt jeweils kein Zusammenhang zu der Behandlung mit Tafasitamab festgestellt. Hinsichtlich des Safety-Profiles wurde beobachtet, dass sich das Nebenwirkungsprofil von Tafasitamab in Monotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie Tafasitamab/Lenalidomid deutlich positiver darstellt. In Summe zeigt sich ein sehr gutes	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verträglichkeitsprofil der Tafasitamab Monotherapie. Beeinträchtigungen durch die häufigsten hämatologischen und nicht-hämatologischen UE waren deutlich geringer, nachdem die Patientinnen und Patienten von der Tafasitamab/Lenalidomid Kombinationstherapie zur Tafasitamab Monotherapie gewechselt haben. „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%“ [2]. Auch in anderen Studien zur Tafasitamab Monotherapie zeigte sich die sehr gute Langzeitverträglichkeit [19]. Die Langzeitdaten bestätigen, dass eine Tafasitamab/Lenalidomid Kombinationstherapie über 12 Monate, gefolgt von einer Tafasitamab Monotherapie als wertvolle Therapieoption für R/R DLBCL Patientinnen und Patienten gilt, die für eine ASZT nicht infrage kommt [19]. Vorgeschlagene Änderung Keine. Dies ist eine Ergänzung zum eingereichten Dossier.	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 57, Zeilen 35-43 und 10-14	Subgruppenanalysen nach IPI-Score Anmerkung <i>„Die Sichtung eines Forest-Plots deutet auf einen relevanten Unterschied in der Subgruppenanalyse nach IPI-Score hin. Dort zeigt sich bei ähnlicher Nachbeobachtungsdauer in der Subgruppe (n = 40) mit niedrig und niedrig-intermediärem Risiko zu Monat 30 eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (71,2%) gegenüber der Subgruppe (n = 40) mit intermediär-hohem bis hohem Risiko (30,4%). In der Subgruppe mit niedrig und niedrig-intermediärem Risiko wurden bis zum Datenschnitt 14 Todesfälle und 26 Zensierungen, in der Subgruppe mit intermediär-hohem bis hohem Risiko 27 Todesfälle und 13 Zensierungen berichtet.“</i> <i>„Bezüglich der Studienabbrüche fehlen wichtige Angaben zur verlässlicheren Bewertung der Ergebnisse, insbesondere da es möglich erscheint, dass Patientinnen und Patienten mit schlechterer Prognose die Studie häufiger abgebrochen haben als solche mit guter Prognose und somit zu einer Verzerrung beitragen könnten.“</i> Position von Incyte Biosciences Germany GmbH Der IPI-Score dient der Abschätzung der Prognose bei Patientinnen und Patienten mit aggressiven NHL und fokussiert im Speziellen auf das (3-Jahres) Gesamtüberleben. Bei der Studie L-MIND handelt es sich um eine einarmige Studie, in die Patientinnen und Patienten	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit niedrigem und niedrig-intermediärem Risiko (IPI 0-2; 49%) sowie mit intermediär-hohem bis hohem Risiko (IPI 3-5; 51%) eingeschlossen wurden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30.10.2020 wurde über folgende Todesfälle in den Patientengruppen berichtet: Patientinnen und Patienten mit niedrigem und niedrig-intermediärem Risiko: 14 Todesfälle und 26 Zensierungen Patientinnen und Patienten mit intermediär-hohem bis hohem Risiko: 27 Todesfälle und 13 Zensierungen Dass die Anzahl der Todesfälle bei den Patientinnen und Patienten mit intermediär-hohem bis hohem Risiko höher ist als bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem und niedrig-intermediärem Risiko, ist bei einer Subgruppenbildung gemäß eines für das Gesamtüberleben prognostischen Scores zu erwarten [28]. Ebenso ist bei einer kürzeren Lebenserwartung gemäß IPI-Score von einem höheren Anteil an Todesfällen und daher auch von einem niedrigeren Anteil an Zensierungen auszugehen als bei einer längeren Lebenserwartung. Daher zeigt die Subgruppenanalyse nach IPI-Score das erwartete Ergebnis, dass Patientinnen und Patienten mit einer besseren Prognose hinsichtlich Gesamtüberleben auch ein längeres Gesamtüberleben zeigen. Vorgeschlagene Änderung	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Sichtung eines Forest-Plots deutet auf einen relevanten Unterschied in der Subgruppenanalyse nach IPI-Score hin. Dieser Unterschied beruht mutmaßlich auf der zu Studienbeginn erfolgten Einteilung der Patientinnen und Patienten nach der Überlebensprognose. Patientinnen und Patienten mit guter Überlebensprognose überleben auch unter der Behandlung mit Tafasitamab/Lenalidomid länger als Patientinnen und Patienten mit schlechter Überlebensprognose. Dies erklärt auch den unterschiedlich hohen Anteil an Zensurierungen in den beiden Subgruppenkategorien.	
Seite 27 Zeilen 19-24	Endpunkt B-Symptomatik Anmerkung <i>„Die Operationalisierung, insbesondere die Erhebung, ist in den Studienunterlagen nicht vollständig nachvollziehbar dargelegt. Es konnten keine Informationen zur Art der Erhebung, bspw. Fragebogen oder Interview, identifiziert werden. Es ist zudem unklar, ob die Erhebung ausschließlich auf Selbstangaben der Patientinnen und Patienten fußte oder Messungen des Körpergewichts und der -temperatur herangezogen wurden.“</i> Position von Incyte Biosciences Germany GmbH	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zu den B-Symptomen zählen unerklärliches Fieber (> 38°C) an drei aufeinanderfolgenden Tagen ohne Vorliegen eines Infekts, übermäßiger Nachtschweiß, ohne Vorliegen eines Infekts und/oder unbeabsichtigte Gewichtsabnahme von mehr als 10% innerhalb der vergangenen sechs Monate. Im klinischen Alltag erfolgt die Erhebung der B-Symptomatik in Form eines Arzt-Patienten-Gesprächs. Im Rahmen dessen wird der Patient nach Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust gefragt, die Erhebung erfolgt dabei regelhaft durch die Patientinnen und Patienten selbst. B-Symptome haben bei aggressiven Lymphomen, wie dem DLBCL, eine nachrangigere Bedeutung, da erfahrungsgemäß ein geringer Anteil an DLBCL-Patientinnen und -Patienten von B-Symptomen berichtet [8, 29]. Patientinnen und Patienten mit indolenten Lymphomen weisen weitaus häufiger B-Symptome auf und haben entsprechend einen deutlich höheren Stellenwert als beim DLBCL. Auch in den neuesten Empfehlungen zur Stadieneinteilung und Bewertung des Therapieansprechens anhand der Lugano-Klassifikation wird darauf hingewiesen, dass die B-Symptomatik nur eine geringe Aussagekraft aufweist, nicht mit den Outcomes in den gebräuchlichen prognostischen Scores korreliert und nicht zu den Einflussfaktoren eines NHL zählt [30]:	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>„[...] the presence or absence of the disease-related symptoms of fevers, unexplained weight loss or drenching night sweats does not appear to correlate with outcome in any of the commonly used prognostic scores in NHL [...] and, thus, A and B do not need to be applied to NHL as they do not impact patient approach“ [30].</i> In der Studie L-MIND war die B-Symptomatik kein präspezifizierter Endpunkt, wurde dementsprechend nicht als eigener Endpunkt erhoben und im Rahmen der Dossiererstellung nicht operationalisiert. Dieses Vorgehen entspricht auch anderen Verfahren in der Indikation DLBCL, bei denen die B-Symptomatik nicht als eigenständiger Morbiditätsendpunkt erhoben wurde [31-33]. In der Studie L-MIND wird die Auswertung der B-Symptomatik im SAP Version 2.0 Addendum 6 unter „zusätzlichen Sicherheitsanalysen“ aufgeführt [34]. Nichtsdestotrotz stellt die B-Symptomatik für betroffene Patientinnen und Patienten eine erhebliche Belastung dar, häufig verbunden mit der Sorge, dass sich mit dieser Symptomatik ein Progress äußert. Vorgeschlagene Änderung B-Symptome stellen einen patientenrelevanten Endpunkt für Patientinnen und Patienten mit hämatologisch-onkologischen	<i>B-Symptomatik</i> Die B-Symptomatik wurde in der Studie L-MIND nicht als eigenständiger Endpunkt definiert, jedoch erfolgte die Erhebung der

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankungen dar und sind im klinischen Alltag von hoher Bedeutung. Beim DLBCL treten B-Symptome jedoch eher selten auf und sind daher von nachrangiger Bedeutung in entsprechenden klinischen Studien.	von der B-Symptomatik umfassten Symptome zu Beginn eines jeden Therapiezyklus. Diese sind: • unbeabsichtigter Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb der vergangenen 6 Monate • Fieber (> 38 °C) an allen vergangenen 3 Tagen, ohne dass ein Infekt vorliegt • Nachtschweiß, ohne dass ein Infekt vorliegt. Zur Baseline wiesen weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten eine Lymphom-assoziierte B-Symptomatik auf. Nach 4 Zyklen wurde noch für einen Studienteilnehmenden (1,3 %) B-Symptome berichtet. Ein Rückgang der B-Symptomatik stellt einen patientenrelevanten Effekt dar. In der Studie L-MIND ist jedoch die Operationalisierung, insbesondere die Erhebung, nicht vollständig nachvollziehbar. Weitere Angaben, beispielsweise zur Dauer des Ansprechens, liegen aufgrund geringer Rücklaufquoten ebenfalls nicht vor. Entsprechend den Ausführungen der klinischen Expertinnen und Experten im Stellungnahmeverfahren sind B-Symptome für das DLBCL charakteristisch, jedoch nicht prädiktiv, da die beobachteten

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Symptome beim rezidierten oder refraktären DLBCL nicht ausschließlich Lymphom-bedingt auftreten. Davon unbenommen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie L-MIND zum Endpunkt B-Symptomatik keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen.
Seite 51 Zeilen 18ff Seite 52 Zeilen 5-10	Primär refraktäre Patientinnen und Patienten in der Studie L-MIND Anmerkung <i>„Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie L-MIND lassen teilweise eine potentielle Übereinstimmung der Studienpopulation mit der Zielpopulation vermuten. Eine Ausnahme stellt das Ausschlusskriterium einer primären Refraktärität, welche von der Zulassung nicht explizit ausgeschlossen wird, dar. Zwar wurden entgegen dem Ausschlusskriterium knapp 15 Personen mit einer primären Refraktärität in die Studie eingeschlossen, jedoch geht diese möglicherweise auf eine Protokolländerung zur zeitlichen Komponente einer primären Refraktärität zurück (s. u.).“</i> Position von Incyte Biosciences Germany GmbH Die primäre refraktäre Erkrankung war initial wie folgt definiert:	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein Fortschreiten der Erkrankung im Verlauf der Erstlinien-Therapie gemäß den Ansprechkriterien der International Working Group [35] und/oder ein Ansprechen von weniger als einem partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) auf die Erstlinien-Therapie oder ein Wiederauftreten der Erkrankung/Progression innerhalb von <6 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Therapie. Zu Beginn der Studie waren <3 Monate für die Definition einer primär refraktären Erkrankung festgelegt worden. Aus Gründen der Konsistenz über das gesamte klinische Entwicklungsprogramm von Tafasitamab hinweg wurde die ursprünglich festgelegte Definition auf Anraten der FDA und des Paul-Ehrlich-Instituts auf den internationalen Standard von <6 Monate angepasst (Protokoll Amendment 2) [36, 37]. Diese Empfehlungen sind ebenfalls in den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) niedergeschrieben [38]. Somit erfolgte eine Anpassung analog zur gleichzeitig durchgeführten Phase-III-Studie B-MIND. Dadurch waren 18,5% der Patientinnen und Patienten in die Studie L -MIND eingeschlossen, die aufgrund der geänderten Definition für „primäre Refraktärität“ in diese Kategorie einzuordnen sind. Dies betraf fünf primär refraktäre Patientinnen und Patienten, die unter Protokollversion 1.0 - 4.0 und 10 primär refraktäre Patientinnen und Patienten, die unter Protokollversion 5.0 - 7.0 eingeschlossen worden waren. Nach Ansicht der Prüfer und angesichts der	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	begrenzten Behandlungsmöglichkeiten für diese Patientenpopulation wurde es als angemessen erachtet, die Prüfbehandlung für diese Patientinnen und Patienten fortzusetzen, wenn ein klinischer Nutzen beobachtet wird. In der Subgruppe der 15 primär refraktären Patientinnen und Patienten sprachen acht Patientinnen und Patienten auf die Therapie an (fünf Patientinnen und Patienten erreichten ein vollständiges Ansprechen [CR, Complete Response], drei Patientinnen und Patienten ein PR). Vier Patientinnen und Patienten, die ein CR erreichten, wiesen ein langes Ansprechen auf die Studientherapie auf (mind. 34 Monate CR, Datenschnitt 30.12.2019). Die beobachtete objektive Ansprechrate (ORR, Objective Response Rate) von 53% ist konsistent mit dem ORR von 60%, das in der Gesamtpopulation beobachtet wurde. Vorgeschlagene Änderung Es gibt keine einheitliche Definition des Begriffs der primär refraktären DLBCL Erkrankung, in der klinischen Praxis werden unter anderem 3 Monate oder 6 Monate als Grenzen für die Definition der primären Refraktärität verwendet. Die ursprünglich strikt gewählte Definition wurde aufgrund der Hinweise beziehungsweise Forderungen von der FDA und dem PEI angepasst.	Die Studienpopulation war im Median 72 Jahre alt und hatte eine (49 %) oder zwei (43 %) systemische DLBCL-Vortherapien erhalten, wobei auch Erwachsene mit bis zu 4 systemischen DLBCL-Vortherapien eingeschlossen wurden. Die Patientinnen und Patienten hatten einen Eastern Co-operative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 - 2 und etwa 60 % wiesen einen Internationaler prognostischer Index (IPI) von 2 oder 3 auf. Obwohl Patientinnen und Patienten mit primärer Refraktärität* basierend

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die primäre Refraktärität war als Ausschlusskriterium definiert. Dass Patienten mit einer primär refraktären Erkrankung doch mit Tafasitamab/Lenalidomid behandelt wurden, begründet sich in der Änderungen der Definitionsänderung, die wiederum auf die Einflussnahme von FDA und PEI zurückzuführen ist (siehe oben). Da es sich beim primär refraktären DLBCL um eine Patientenpopulation handelt, die ein besonders hohes Krankheitsrisiko mit schlechter Prognose aufweist, werden die Gesamtergebnisse der Studie durch die Einbeziehung der primär refraktären Patientinnen und Patienten nicht verfälscht [37]. Die Incyte Biosciences Germany GmbH sieht daher sowohl eine Übereinstimmung der Studienpopulation mit der von der Zulassung umfassten Zielpopulation, sowie eine Repräsentanz der Studienpopulation im Hinblick auf rezidierte oder refraktäre Patientinnen und Patienten unter den DLBCL-Patientinnen und -Patienten.	auf den Studienkriterien ausgeschlossen wurden, waren 15 Patientinnen und Patienten (18,5 %) primär refraktär. Bei mehr als 75 % der Patientinnen und Patienten der Studie L-MIND trat das Rezidiv dagegen nach ≥ 12 Monaten auf. *Krankheitsprogression während der Erstlinientherapie gemäß der IWG-Responsekriterien (Cheson et al., 2007) und/oder ein geringeres Ansprechen auf die Erstlinientherapie als ein partielles Ansprechen oder ein Rezidiv/Progress innerhalb von 6 Monaten nach der Beendigung der Erstlinientherapie

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
FDA	Amerikanische Behörde für die Zulassung von Überwachung von Lebensmitteln und Arzneimitteln (United States Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IPI	Internationaler Prognostischer Index
LDH	L-Lactatdehydrogenase
L-MIND2	INCMOR 0208-305: A Phase 3, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tafasitamab Plus Lenalidomide in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
R/R	Rezidiert oder Refraktär
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydoxorubicin, Vincristin, Prednison
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Unerwünschtes Ereignis, das unter der Therapie auftrat (Treatment emergent Adverse Event)
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Tafasitamab. 15. Dezember 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5122/2021-09-15_Nutzenbewertung_G-BA_Tafasitamab-D-732.pdf. [Zugriff am: 17.12.2021]
2. Incyte Biosciences Distribution B.V. Fachinformation MINJUVI® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2021.
3. European Medicines Agency. Assessment report Minjuvi. International non-proprietary name: tafasitamab. Procedure No. EMEA/H/C/005436/0000. 24. Juni 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 17.12.2021]
4. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product (EMA/OD/0000047254) - Humanised Fc engineered monoclonal antibody against CD 19 (Minjuvi). 2021.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
6. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology. 2018;50(1):74-87.
7. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. Critical reviews in oncology/hematology. 2013;87(2):146-71.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 03.01.2021]
9. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130(16):1800-8.
10. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010;28(27):4184-90.
11. Lekakis LJ, Moskowitz CH. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T Cell Therapy. Hemasphere. 2019;3(6):e295.
12. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2017;52(2):216-21.

13. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182(5):633-43.
14. Lukenbill J, Hill B. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: review of the management of transplant-eligible patients. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(2):293-300.
15. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):696-706.
16. Colosia A, Njue A, Trask PC, Olivares R, Khan S, Abbe A, et al. Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(5):343-55 e6.
17. Belada D, Kopeckova K, Burgues J, Stevens D, André M P, ersona E, et al. First-MIND: A Phase Ib, Open-Label, Randomized Study to Assess Safety of Tafasitamab or Tafasitamab + Lenalidomide in Addition to R CHOP in Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-cell Lymphoma (Publication Number: 3556). Poster Presentation at ASH 2021 (13 Dezember 2021), Session Name: 626 Aggressive Lymphomas: Prospective Therapeutic Trials: Poster III. 2021.
18. Winderlich M, Ness D, Steidl S, Endell J. Evaluation of combination therapies with MOR00208, an Fc-enhanced humanized CD19 antibody, in models of lymphoma. 2012.
19. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, 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.
20. European Medicines Agency (EMA). Responses to Day 120 List of Questions - Tafasitamab - EMEA/H/C/005436 - Question 28: Response to topic "Changes to the study protocol and the statistical analyses plan of the L-MIND study". 2021.
21. Kompetenzzentrum Leukämien. Karnofsky-Index und ECOG-Status. 2021 [29.12.2021]; Verfügbar unter: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/scores/performance_status/.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 SGB V Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie). 2021.
23. MorphoSys AG. Clinical Study Report - An Observational Retrospective Cohort Study of Systemic Therapies for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL), to Compare Outcomes to Those from Tafasitamab + Lenalidomide in the L-MIND Study (RE-MIND2). 2021.
24. MorphoSys AG. IA Analysis Listings - Overall Data Cut 30-OCT-2020. Date of Delivery: 24-FEB-2021. 2021.
25. Clinigen Healthcare Limited. Letter: Notification of End of Compassionate Use Programme. 2021.

26. Incyte Corporation. Safety Summary Report Tafasitamab (MOR208). 2021.
27. MorphoSys AG. Clinical Study Report - Addendum 3.0 Version 2.0 - A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide Combined with MOR00208 in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL) (L-MIND). 2021.
28. Shipp M. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. N Engl J Med. 1993;329:987-94.
29. Bundesministerium für Bildung und Forschung - Kompetenznetz Maligne Lymphome. Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) Symptome. 2021 [29.12.2021]; Verfügbar unter: <https://lymphome.de/diffus-grosszelliges-b-zell-lymphom/symptome/>.
30. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. Chin Clin Oncol. 2015;4(1):5.
31. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4 B. 13. März 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3673/2020-03-13_Modul%204B_Tisagenlecleucel.pdf. [Zugriff am: 21.12.2021]
32. Kite, a Gilead Company. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®). Modul 4 A. 31. Oktober 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2739/2018-10-31_Modul4A_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf. [Zugriff am: 21.12.2021]
33. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Polatuzumab Vedotin (POLIVY®). Modul 4 A. 16. Januar 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3539/2020-01-16_Modul4A_Polatuzumab.pdf. [Zugriff am: 21.12.2021]
34. MorphoSys AG. Statistical Analysis Plan. Final Version 2.0 - Addendum Version 6.0. 21. Dezember 2020.
35. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.
36. MorphoSys AG. Clinical Study Protocol L-MIND. Protocol Amendment 2, Final Version 5.0. 27. Juni 2016.
37. European Medicines Agency (EMA). Responses to Day 120 List of Questions - Tafasitamab - EMEA/H/C/005436 - Question 56: Response to topic "Primary refractory DLBCL patients". 2021.
38. Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2021;19(11):1218-30.

5.2 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	20.12.2021
Stellungnahme zu	Tafasitamab/Minjuvi®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt, zugelassen. Am 15.12.2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Nutzenbewertung von Tafasitamab veröffentlicht. Im Anwendungsgebiet von Tafasitamab (rezidiertes/refraktäres DLBCL) ist das Arzneimittel Tisagenlecleucel der Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) zugelassen, weshalb Novartis hiermit zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung von Tafasitamab Stellung nimmt.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Bewertung, S. 22 ff	Anmerkung: Der G-BA berücksichtigt die Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR), Komplettremission (CR) und Dauer des Ansprechens (Dauer CR/PR) in der Nutzenbewertung nicht. Gesamtansprechrate und Remissionsdauer Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“ (1). Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben), die ein Ansprechen auf bzw. ein Versagen der Therapie ausdrücken, sind daher als patientenrelevant zu betrachten. Das Erreichen einer Remission wird in der Indikation DLBCL als Voraussetzung für eine mögliche Heilung gesehen (2). Es besteht eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben. Patienten mit einer Komplettremission nach Salvage-Chemotherapie zeigten ein deutlich besseres Zweijahres-Überleben als Patienten, die refraktär auf die Behandlung waren (3). Das mediane Überleben bei	<i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i> Die Objektive Ansprechrate wurde als primärer Endpunkt in der Studie L-MIND erhoben und ist definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (CR) oder einem partiellen Ansprechen (PR) bis zum Progress, basierend auf zentralen radiologischen und klinischen Bewertungen. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer als weitere Komponente des Ansprechens die Dauer des Ansprechens (bis zu einem CR oder PR) vor, die definiert ist als Zeit zwischen dem initialen Zeitpunkt eines Tumoransprechens (CR oder PR, je nachdem was zuerst auftritt) und dem ersten Zeitpunkt eines dokumentierten Progresses oder Rezidiv. Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie L-MIND wurde der Endpunkt ORR anhand der Responsekriterien der International Working Group (IWG, Cheson et

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit r/r DLBCL lag bei 14,9 Monaten, wenn mit Salvage-Therapie eine Komplettremission (CR) erreicht werden konnte. Wurde nur eine Teilremission (PR) erreicht, lag das mediane Überleben bei 6,9 Monaten. Bei Patienten, die kein Ansprechen erreichen konnten, lag das mediane Gesamtüberleben bei 4,6 Monaten (4). Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund des Einflusses auf Therapieentscheidungen und Gesamtüberleben, sind die Endpunkte Komplettremission und Ansprechdauer als patientenrelevant zu bewerten und für die Nutzenbewertung heranzuziehen.	al., 2007) durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Zudem bestehen bezüglich der Operationalisierung des Endpunktes relevante Unsicherheiten. Die Objektive Ansprechrare wird in der vorliegenden Operationalisierung als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.
G-BA Bewertung, S. 58, 60, 62	Anmerkung: Der G-BA sieht die Aussagekraft der Daten zu den Ergebnissen der Studie L-MIND als eingeschränkt an und aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe mit einem hohem Verzerrungspotenzial verbunden. Für Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit sei eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung der Daten aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich.	Der Nutzenbewertung von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie wird die pivotale, noch laufende, einarmige, Phase II Studie L-MIND zugrunde gelegt. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich mit der externen Kontrollstudie RE-MIND2 vor. Ein weiterer indirekter Vergleich mit der externen Kontrollstudie RE-MIND wird ebenfalls mit dem Dossier eingereicht, allerdings vom pharmazeutischen Unternehmer nicht zur Ableitung eines

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Therapieeffekt von Tafasitamab könne daher auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden. Vorgeschlagene Änderung: Novartis merkt an, dass durch die Vorlage der indirekten Vergleiche mit externen Kontrollstudien (RE-MID und RE-MIND2) vergleichende Daten durch den pU vorgelegt wurden. Insbesondere, wenn aufgrund eines einarmigen Studiendesigns eine Bewertung des Zusatznutzens methodisch schwer möglich ist, sollte der G-BA die bestmögliche Evidenz zur Nutzenbewertung heranziehen. Anstatt auf eine Beurteilung des Therapieeffekts der Intervention aufgrund methodischer Bedenken zu verzichten, sollte der G-BA, unter angemessener Berücksichtigung der vorhandenen Unsicherheiten, adjustierte Vergleiche mit externen Kontrollen als bestmögliche Evidenz in die Bewertung des Zusatznutzens mit einbeziehen.	Zusatznutzens herangezogen. Insgesamt liegen den indirekten Vergleichen zwischen den Studien große Unsicherheiten zugrunde, welche insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bezüglich des relevanten Prognosefaktors „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ resultiert. Zudem liegt auch keine Bewertung und systematische Recherche zur Identifizierung potentieller Confounder im Anwendungsgebiet vor. Aufgrund dieser Unsicherheiten sind die indirekten Vergleiche nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung). 2018. URL: N17-02 - Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL - Vorbericht - Version 1.0 (iqwig.de).
2. Costa, L. J., Maddocks, K., Epperla, N., Reddy, N. M., Karmali, R. et al. Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. *Am J Hematol* 2017; 92(2): 161-70.
3. Vose, J. M., Carter, S., Burns, L. J., Ayala, E., Press, O. W. et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(13): 1662-8.
4. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800-8.

5.3 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	20. Dezember 2021
Stellungnahme zu	Tafasitamab (Minjuvi)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Seite 26ff.	Anmerkung: Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) In der Nutzenbewertung des G-BA wurde der Endpunkt PFS nicht als patientenrelevant eingestuft. Nach Überzeugung von Bristol-Myers Squibb handelt es sich beim PFS in der Indikation diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) um einen patientenrelevanten Endpunkt. Das PFS ist in der Studie L-MIND definiert als Zeitintervall ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Tumorprogression oder Tod jeglicher Ursache. Von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wird der Endpunkt PFS bei Studien zur Krebstherapie als klinisch valider Endpunkt für das Überleben anerkannt und als primärer Studienendpunkt akzeptiert [1]. Auch von Fachgesellschaften wird das PFS als relevanter Endpunkt angesehen [2]. Das DLBCL gehört zu den aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen [3]. Der Endpunkt PFS spielt bei malignen Lymphomen, wie dem DLBCL, eine wichtige Rolle [4]. Das PFS gilt als ein wichtiger Entscheidungsparameter für die Therapie, da jeder	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> Das PFS wurde als ein sekundärer Endpunkt in der Studie L-MIND erhoben und definiert als die Zeit von der ersten Studienmedikationsgabe bis zum Eintreten einer Progression oder Tod jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst auftritt). Die Endpunktkomponente Progression wurde dabei gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst. Aus den Studienunterlagen geht allerdings nicht hervor, ob unter Krankheitsprogression ausschließlich Progression oder auch Rezidive erfasst wurden. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Progress und der oftmals damit verbundene Wechsel der Therapie eine psychische Belastung mit direkt spürbaren Folgen für den Patienten darstellt. Eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit ohne zusätzliche Unverträglichkeiten einer Medikation führt zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität [5,6,7,8]. Im Abschlussbericht zur Bewertung der alloS2T bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen stellt auch das IQWiG fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung davon auszugehen ist, dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“. Der damit verbundene Endpunkt PFS wird daher als patientenrelevant betrachtet [9]. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung des PFS als patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet	Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. Davon unbenommen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie L-MIND zum Endpunkt PFS keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2017. *Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man*. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf, abgerufen am: 16.12.2021
2. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO) 2013a. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid*
3. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. 2016. *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood. 2016;127(20):2375-90.
4. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. 2007. *Revised response criteria for malignant lymphoma*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 25(5): 579-586
5. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO) 2013b. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 - Eine Standortbestimmung*. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2, 2013.
6. Pettengell R., Donatti C., Hoskin P. 2008. *The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life*. Annals of Oncology 19: 570–576, 2008
7. Schmidt U., Jungcurt A. 2013. *Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte*. Market Access & Health Policy, 19-20.
8. Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) 2017. *vfa - Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien*. Verfügbar unter: [Stellungnahme \(vfa-bio.de\)](http://Stellungnahme(vfa-bio.de)), abgerufen am: 16.12.2021
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. *N17-02 - Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen - Abschlussbericht - Version 1.0: Stand 26.03.2019*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html>, abgerufen am: 16.12.2021.

5.4 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	20.12.2021
Stellungnahme zu	Tafasitamab / MINJUVI
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nicht zutreffend	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 25	Patientenrelevanz des Endpunktes “Komplette Remission” <u>Anmerkung</u> Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, haben eine sehr schlechte Prognose. Ein großer Teil spricht nicht auf weitere Therapieversuche an und verstirbt innerhalb weniger Monate an den Folgen der Lymphomerkkrankung. In dieser Situation erfolgt die Therapie oft nur noch mit palliativer Zielsetzung. Das Erreichen einer kompletten Remission ist das primäre Therapieziel. Wir unterstützen daher folgende Einschätzungen des G-BA: <i>“Eine CR kann bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen sein.”</i> (siehe Bewertung). Aus dem Erreichen einer kompletten Remission lässt sich nicht direkt eine für die Patienten spürbare Reduktion der unmittelbaren Krankheitssymptomatik ableiten. Eine komplette Remission ist jedoch Voraussetzung für eine Zeit ohne Therapie. Patientenrelevante Effekte ergeben sich in diesem spezifischen Setting zudem durch das Potential einer langfristigen Remission im	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Objektive Ansprechrare (ORR) Die Objektive Ansprechrare wurde als primärer Endpunkt in der Studie L-MIND erhoben und ist definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (CR) oder einem partiellen Ansprechen (PR) bis zum Progress, basierend auf zentralen radiologischen und klinischen Bewertungen. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer als weitere Komponente des Ansprechens die Dauer des Ansprechens (bis zu einem CR oder PR) vor, die definiert ist als Zeit zwischen dem initialen Zeitpunkt eines Tumoransprechens (CR oder PR, je nachdem was zuerst auftritt) und dem ersten Zeitpunkt eines dokumentierten Progresses oder Rezidiv. Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant.

	Sinne einer Heilung bzw. die Möglichkeit weiterer konsolidierender Therapieansätze. Die Patienten haben die Chance, von einem palliativen zu einem kurativen Therapiesetting zu wechseln. Die in der Studie L-MIND verwendete Operationalisierung für den Endpunkt "Komplette Remission" entspricht dem wissenschaftlichen und klinischen Standard (1, 2). <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Die physische und psychische Entlastung im Rahmen einer kompletten Remission, verbunden mit einer potentiellen Heilung bei anhaltender kompletter Remission bzw. des möglichen Wechsels von einem palliativen zu einem kurativen Therapiesetting, sind für Patienten relevant.	In der Studie L-MIND wurde der Endpunkt ORR anhand der Responsekriterien der International Working Group (IWG, Cheson et al., 2007) durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Zudem bestehen bezüglich der Operationalisierung des Endpunktes relevante Unsicherheiten. Die Objektive Ansprechrates wird in der vorliegenden Operationalisierung als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. Food and Drug Administration. MULTI-DISCIPLINE REVIEW: CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER); 2019.
2. European Medicines Agency. EPAR MINJUVI, 2021.

5.5 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	05. Januar 2022
Stellungnahme zu	Tafasitamab (Minjuvi)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Vorgangsnummer 2021-09-15-D-732) von Minjuvi® (Tafasitamab) in der Indikation Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). AbbVie erforscht den Wirkstoff Epcoritamab in der Indikation DLBCL, daher betrifft die Dossierbewertung von Tafasitamab auch AbbVie. Der G-BA hat am 15. Dezember 2021 die von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tafasitamab von Incyte Biosciences Germany GmbH veröffentlicht (1). Mit der Bewertung der Patientenzahlen und Therapiekosten hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt (2). Das Orphan Drug Tafasitamab ist zugelassen und wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie, für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt (3). Die Nutzenbewertung wurde auf Basis der Studie L-MIND (MOR208C203) durchgeführt. In der zusammenfassenden Darstellung stellte der G-BA die Studienergebnisse der L-Mind-Studie zu den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (B-Symptomatik) und Sicherheit (Nebenwirkungen) deskriptiv dar. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte: 1. Epidemiologie des r/r DLBCL – große Unsicherheit der Patientenzahlen 2. B-Symptomatik als patientenrelevanter Endpunkt 3. Progressionsfreies Überleben (PFS) ist ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt	
1. Epidemiologie des r/r DLBCL – große Unsicherheit der Prävalenzzahlen AbbVie stellt fest, dass die verfügbaren Daten bezüglich der Inzidenz sowie Prävalenz der r/r DLBCL in Deutschland und damit die Berechnung der Zahl der Patienten großen Unsicherheiten unterliegen. Wie für seltene Erkrankungen zu erwarten, lassen sich der Literatur sowie den verfügbaren Registern keine umfassenden Daten ausreichender Granularität und Aussagesicherheit entnehmen. Dies spiegelt sich in der vorliegenden Nutzenbewertung zu Tafasitamab aber auch in der hinsichtlich des Indikationsgebiets vergleichbaren Nutzenbewertung zu Polatuzumab-Vedotin (2, 4) wider. In beiden Bewertungen stuft das IQWiG die berechneten Patientenzahlen als unsicher ein. In der Bewertung zu Tafasitamab kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass basierend auf methodischen Limitationen und fraglicher Übertragbarkeit von Anteilswerten, die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) berechnete GKV-Zielpopulation (1212-3270	<u>Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt</u> Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Es handelt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine heterogene Patientenpopulation, die sich aus Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Anzahlen von Vortherapien und unterschiedlichen Formen des DLBCL zusammensetzt. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier sind rechnerisch nachvollziehbar, jedoch liegen methodische Limitationen vor und an zahlreichen Stellen ist die Übertragbarkeit der herangezogenen Anteilswerte fraglich. Insbesondere die im vorliegenden Dossier berechnete Obergrenze stellt tendenziell eine Überschätzung dar. In Ermangelung einer besseren Datenlage und um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten) zu Tafasitamab mit Unsicherheiten behaftet ist. Insbesondere die Obergrenze stelle eine Überschätzung dar, da die vom pU herangezogenen Anteilswerte für Patienten, die für eine ASZT ungeeignet sind, vergleichsweise hoch seien. Zur Nutzenbewertung von Polatuzumab-Vedotin hat das IQWiG die vom pU berechnet Patientenzahlen (725-1034) hinsichtlich der Obergrenze als unterschätzt kritisiert. Im dazu gehörigen Beschluss wurde diesen Zahlen basierend auf neuen Berechnungen, die der pU im Stellungnahmeverfahren nachgereicht hat (bisher unveröffentlicht), auf 730-1560 angepasst (5). Die Obergrenze zu Tafasitamab liegt somit oberhalb und die Untergrenze innerhalb der Spanne aus dem Beschluss zu Polatuzumab-Vedotin. Insgesamt kommt das IQWiG zum Schluss, dass keine der beiden Berechnungen eine überzeugende Annäherung darstelle. Hinsichtlich der Inzidenz des DLBCL in Deutschland prognostiziert eine kürzlich veröffentlichte Studie (6) basierend auf kombinierten retrospektiven Daten aus Registern, Literaturrecherchen und Ärztebefragungen eine Inzidenz für das DLBCL in Deutschland von 5302 für das Jahr 2022. Dies liegt im mittleren Bereich der Spanne der zu Tafasitamab (3168-7163) und entspricht etwa der zu Polatuzumab-Vedotin (5387) berechneten Inzidenz zur DLBCL. Schlussfolgernd ist festzustellen, dass es derzeit keine genauen Angaben bezüglich der Inzidenz sowie Prävalenz des r/r DLBCL in Deutschland gibt. Die publizierten Daten unterliegen einer großen Spannweite, mit z.T. unklarer Übertragbarkeit sowie unzureichender Granularität. Dadurch sind die berechneten Patientenzahlen zum r/r DLBCL mit Unsicherheit behaftet.	SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen, sieht der G-BA es als sachgerecht an, die im Beschluss zu Polatuzumab Vedotin vom 20. August 2020 angeführten Patientenzahlen heranzuziehen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Patientenrelevanz B-Symptomatik B-Symptome (unerklärtes Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) sind von Patienten direkt wahrnehmbar und stellen für die DLBCL konstituierende Symptome dar (7). Der Endpunkt wurde in der Studie L-Mind nicht als eigenständiger separater Endpunkt aufgeführt. Stattdessen erfolgte die Erhebung im Zuge der Sicherheitsanalyse. AbbVie begrüßt, dass der G-BA die Angaben zur B-Symptomatik als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt für die Bewertung heranzieht und darstellt.	<i>B-Symptomatik</i> Die B-Symptomatik wurde in der Studie L-MIND nicht als eigenständiger Endpunkt definiert, jedoch erfolgte die Erhebung der von der B-Symptomatik umfassten Symptome zu Beginn eines jeden Therapiezyklus. Diese sind: • unbeabsichtigter Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb der vergangenen 6 Monate • Fieber (> 38 °C) an allen vergangenen 3 Tagen, ohne dass ein Infekt vorliegt • Nachtschweiß, ohne dass ein Infekt vorliegt. Zur Baseline wiesen weniger als 10 % der Patientinnen und Patienten eine Lymphom-assoziierte B-Symptomatik auf. Nach 4 Zyklen wurde noch für einen Studienteilnehmenden (1,3 %) B-Symptome berichtet. Ein Rückgang der B-Symptomatik stellt einen patientenrelevanten Effekt dar. In der Studie L-MIND ist jedoch die Operationalisierung, insbesondere die Erhebung, nicht vollständig nachvollziehbar. Weitere Angaben, beispielsweise zur Dauer des Ansprechens, liegen aufgrund geringer Rücklaufquoten ebenfalls nicht vor. Entsprechend den Ausführungen der klinischen Expertinnen und Experten im Stellungnahmeverfahren sind B-Symptome für das DLBCL charakteristisch, jedoch nicht prädiktiv, da die beobachteten Symptome beim rezidierten oder refraktären DLBCL nicht ausschließlich Lymphom-bedingt auftreten.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Davon unbenommen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie L-MIND zum Endpunkt B-Symptomatik keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Morbidität lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen.
3) PFS ist ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt AbbVie ist der Auffassung, dass das PFS ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt ist, und betont folgende Punkte: Die Onkologie umfasst sehr unterschiedliche Erkrankungen und Krankheitsverläufe. Eine Bewertung von Endpunkten sollte daher immer indikationsspezifisch vorgenommen werden. Insbesondere bei der Therapie des r/r DLBCL sollte aufgrund der hohen Symptombelastung ein zentrales Ziel die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome sein. Eine Verbesserung der Symptome steht in direkter Beziehung mit einer Therapieantwort, die über das PFS erfasst werden kann. Ein wesentlicher methodischer Vorteil der Messung des PFS ist, dass – anders als bei der Bestimmung des Gesamtüberlebens – dieser Endpunkt nicht durch Crossover oder Nachfolgetherapien beeinflusst wird. Dies ist insbesondere wichtig für onkologische Studien, da den teilnehmenden Patienten andere, erfolgversprechende Folgetherapien nach der Therapie mit der Prüfsubstanz aus ethischen Gründen nicht vorenthalten werden dürfen.	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> Das PFS wurde als ein sekundärer Endpunkt in der Studie L-MIND erhoben und definiert als die Zeit von der ersten Studienmedikationsgabe bis zum Eintreten einer Progression oder Tod jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst auftritt). Die Endpunktkomponente Progression wurde dabei gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst. Aus den Studienunterlagen geht allerdings nicht hervor, ob unter Krankheitsprogression ausschließlich Progresse oder auch Rezidive erfasst wurden. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) bewertet das PFS als eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt in Abhängigkeit von der Effektgröße und dem Risiko-Nutzen-Verhältnis (8). Die Bedeutung des Endpunktes PFS wird auch dadurch deutlich, dass er regelhaft von europäischen HTA-Agenturen herangezogen wird, um die Erstattungsfähigkeit sowie den Erstattungspreis in dem jeweiligen Land zu bestimmen (9). Des Weiteren zieht auch die ESMO diesen Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des klinischen Nutzens von neuen Therapien heran (10). Der G-BA zieht den Endpunkt zu Bewertung von Tafasitamab nicht heran und begründet dies mit einer fehlenden Patientenrelevanz. Es ist aufgrund der oben beschriebenen Gründe festzuhalten, dass das PFS einen eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere für die Patientinnen und Patienten mit DLBCL, darstellt und eine signifikante Verlängerung des PFS unmittelbar patientenrelevant ist.	über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. Davon unbenommen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie L-MIND zum Endpunkt PFS keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Tafasitamab 2021 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/740/#nutzenbewertung>].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tafasitamab (diffuses großzelliges B-ZellLymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, 2021 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5123/2021-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tafasitamab-D-732.pdf].
3. Incyte. Fachinformation MINJUVI® 2021 [Available from: https://www.meet-incyte.de/wp-content/uploads/2021/09/Fachinformation_MINJUVI_Stand_08_2021.pdf].
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Polatuzumab Vedotin (diffuses großzelliges B-ZellLymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V 2020 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3541/2020-05-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Polatuzumab-Vedotin_D-507.pdf].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA. 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-ZellLymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) 2020 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4429/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_BAnz.pdf].
6. 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. 2021;1-10.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und. Medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom 2021 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>].
8. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2017 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf].
9. Kleijnen S, Lipska I, Leonardo Alves T, Meijboom K, Elsada A, Vervolgyi V, et al. Relative effectiveness assessments of oncology medicines for pricing and reimbursement decisions in European countries. Ann Oncol. 2016;27(9):1768-75.

10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017;28(10):2340-66.

5.6 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05. Januar 2022
Stellungnahme zu	Tafasitamab (Minjuvi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Dezember 2021 eine von der Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Tafasitamab (Minjuvi) von Incyte Biosciences Germany GmbH veröffentlicht. Tafasitamab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt. Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer laufenden nicht kontrollierten Phase-II-Studie, die in der zusammenfassenden Darstellung der Nutzenbewertung lediglich deskriptiv dargestellt wird. Der Zusatznutzen für das Orphan Drug Tafasitamab gilt durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt auf erheblichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. Objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.7 **Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.**

Datum	05. Januar 2022
Stellungnahme zu	Tafasitamab / MINJUVI®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einordnung in den Therapiekontext Tafasitamab (MINJUVI®) ist als Orphan Drug zugelassen für die Behandlung von 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. Die Zulassung bestätigt für Orphan Drugs behördlich, dass das Arzneimittel ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis - die Sicherheit und Wirksamkeit gelten sind belegt - und darüber hinaus auch einen therapeutischen Mehrwert hat. Dies insbesondere auch im Hinblick auf den Therapiekontext im DLBCL. Das DLBCL ist eine schnellwachsende und bösartige Erkrankung, der Versorgungsbedarf der Patienten mit dieser Erkrankung ist weiterhin hoch. Generell ist anzumerken, dass die teilweise Nichtberücksichtigung der bestehenden verfügbaren Evidenz der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse teilweise ausgeschlossen werden, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse. Der G-BA wird daher gebeten, die zulassungsbegründende Evidenz vollständig im Rahmen des Bewertungsverfahrens zu berücksichtigen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.8 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	05. Januar 2022
Stellungnahme zu	Tafasitamab/Minjuvi
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 15.12.2021 die Dossierbewertung zu Tafasitamab, Handelsname: Minjuvi® in der folgenden Indikation durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht [1]: • Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B -cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt Die epidemiologischen Daten und die Kosten des Arzneimittels wurden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG Bericht Nr. 1258) überprüft [2]. Der Zusatznutzen von Tafasitamab gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a S. 10 SGB V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA als belegt [3]. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2). Gilead Sciences GmbH nimmt daher nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung durch den G-BA zu folgenden Themen:	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Patientenrelevanz der Endpunkte Objektive Ansprechrates (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) und Progressionsfreies Überleben (PFS)	
<u>Patientenrelevanz der Endpunkte Objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens</u> In der vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung zu Tafasitamab werden die morbiditätsrelevanten Endpunkte Objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR) und Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt [1]. Als Grund für die fehlende Patientenrelevanz der ORR und der DOR gibt der G-BA die fehlende Patientenrelevanz des Tumorsprechens (partial response, PR und complete response, CR) an, aus dem sich beide Endpunkte ergeben. Das CR ist definiert als Verschwinden aller Krankheitsmanifestationen und das PR als Regression der messbaren Krankheitsmanifestationen und keine neuen Läsionen. Dabei werden CR und PR als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft, da die Erhebungsmethodik in den Kompartimenten Nodale Massen, Milz und Leber sowie Knochenmark weitestgehend auf Laborparametern (z. B. CT/PET/MRT, Vitalparameter, etc.) ohne patientenberichteten Symptombefund beruht. <u>Position Gilead Sciences GmbH:</u> Die objektive Ansprechrates (ORR) ist ein Maß für die Remission der Erkrankung und war definiert als vollständiges (CR) oder partielles Ansprechen (PR). Das Tumorsprechen und die Tumorstabilisierung	<i>Objektive Ansprechrates (ORR)</i> Die Objektive Ansprechrates wurde als primärer Endpunkt in der Studie L-MIND erhoben und ist definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (CR) oder einem partiellen Ansprechen (PR) bis zum Progress, basierend auf zentralen radiologischen und klinischen Bewertungen. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer als weitere Komponente des Ansprechens die Dauer des Ansprechens (bis zu einem CR oder PR) vor, die definiert ist als Zeit zwischen dem initialen Zeitpunkt eines Tumorsprechens (CR oder PR, je nachdem was zuerst auftritt) und dem ersten Zeitpunkt eines dokumentierten Progresses oder Rezidiv. Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie L-MIND wurde der Endpunkt ORR anhand der Responsekriterien der International Working Group (IWG, Cheson et al., 2007) durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
stehen im engen Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung. Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die für eine ASZT ungeeignet sind, weisen eine schlechte Prognose auf und entwickelten nach einer Standard-(immun)chemotherapie ein Rezidiv oder ein refraktäres DLBCL. Für diese Patienten sind das Erreichen und eine möglichst lange Dauer eines Ansprechens, das sich durch das spürbare Verschwinden der Krankheitssymptome äußert, von besonderer Bedeutung. In einer Metaanalyse wurde für die Ansprechrates ein direkter Zusammenhang mit der Lebensqualität der Patienten gezeigt [4]. Infolgedessen vertritt Gilead Sciences GmbH die Position, dass auch die Endpunkte ORR und DOR für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen sind. Aus Sicht von Gilead Sciences GmbH sollten ergänzend medizinische Fachgesellschaften und biometrische Experten zur Bewertung von Endpunkten hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz indikationsspezifisch einbezogen werden.	von asymptomatischen Befunden. Zudem bestehen bezüglich der Operationalisierung des Endpunktes relevante Unsicherheiten. Die Objektive Ansprechrates wird in der vorliegenden Operationalisierung als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben</u> In der vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung zu Tafasitamab wird der morbiditätsrelevante Endpunkt Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt [1]. Das PFS wurde definiert als die Zeit von der ersten Studienmedikationsgabe bis zum Eintreten einer Progression oder Tod jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst auftritt). Das Datum der Progression ist der erste Zeitpunkt, an dem eine progressive Erkrankung gemäß Cheson-Kriterien festgestellt wurde. Als Grund für die fehlende Patientenrelevanz des PFS wird angeführt, dass die Krankheitsprogression anhand bildgebender Verfahren sowie Laborparametern erfolgte [1]. <u>Position Gilead Sciences GmbH:</u> Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten [5]. Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses. Dies trifft auch gerade bei der Indikation von DLBCL zu, da diese zu den aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin Lymphom-Erkrankungen zählt. PFS wird neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und	<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> Das PFS wurde als ein sekundärer Endpunkt in der Studie L-MIND erhoben und definiert als die Zeit von der ersten Studienmedikationsgabe bis zum Eintreten einer Progression oder Tod jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst auftritt). Die Endpunktkomponente Progression wurde dabei gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst. Aus den Studienunterlagen geht allerdings nicht hervor, ob unter Krankheitsprogression ausschließlich Progression oder auch Rezidive erfasst wurden. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. Davon unbenommen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie L-MIND zum Endpunkt PFS keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt [6]. Gemäß Leitlinie ist eine ereignisfreie Periode von mindestens zwei Jahren mit einem Gesamtüberleben in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar [7]. Infolgedessen vertritt Gilead Sciences GmbH die Position, dass auch der Endpunkt PFS für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V als patientenrelevant anzusehen ist. Aus Sicht von Gilead Sciences GmbH sollten ergänzend medizinische Fachgesellschaften und biometrische Experten zur Bewertung von Endpunkten hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz indikationsspezifisch einbezogen werden.	treffen, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend.	

Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung für Orphan Drugs von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Tafasitamab. Stand: 15. Dezember 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5122/2021-09-15_Nutzenbewertung_G-BA_Tafasitamab-D-732.pdf (aufgerufen am: 05.01.2022).
- [2] Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1258 Tafasitamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) –Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 13. Dezember 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5123/2021-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tafasitamab-D-732.pdf (aufgerufen am: 05.01.2022).
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 4. November 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 08.12.2021 B3 in Kraft getreten am 9. Dezember 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf (aufgerufen am: 05.01.2022).
- [4] Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer. 2006 Feb 1;106(3):494-504.
- [5] Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004 Aug 2;91(3):504-11.
- [6] European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf (aufgerufen am: 05.01.2022).
- [7] Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25.

5.9 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.

Datum	5. Januar 2022
Stellungnahme zu	Tafasitamab
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Mit dem Verfahren zu Tafasitamab (Minjuvi®) beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) wird ein weiteres, neues Arzneimittel für die Therapie von Patient*innen mit aggressiven B-Zell-Lymphomen bewertet. Tafasitamab ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie, für die Behandlung von Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Das Verfahren wird im Rahmen seines Status als Medikament für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) durchgeführt. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind: • Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels bei erwachsenen Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe der*des behandelnden Ärztin*Arztes. • Für die frühe Nutzenbewertung liegen Daten der Phase-II-Studie L-MIND mit 81 Patient*innen vor. 75% der in L-MIND eingeschlossenen Patient*innen hatten ein Rezidiv ≥ 12 Monate nach der Erstdiagnose. • Tafasitamab / Lenalidomid führte zu einer Remissionsrate von 57,5%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 11,6 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 33,5 Monaten. Im indirekten Vergleich sind die Ergebnisse besser als unter Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab oder unter Lenalidomid / Rituximab, und liegen etwa im Bereich von CAR-T-Zellen. • Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse ist hoch, auch die Abbruchrate aufgrund von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. Tafasitamab / Lenalidomid ist eine Erweiterung der Therapieoptionen, vor allem bei Patient*innen mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.	
2. Einleitung Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und / oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden. Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien. Die Heilungsrate von Patient*innen mit neu diagnostiziertem DLBCL liegt bei 60-70% [1, 2].	Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patient*innen unterhalb des 60. bis 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) [1], siehe Abbildung 1. Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom <pre> graph TD A[Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom] --> B[Alle Stadien / Risikogruppen] A --> C[Sehr alte Patienten] B --> D[6 - 8 x R-CHOP] D --> E[CR] D --> F[Progress/ Refraktärität/ Rezidiv] E --> G[Nachsorge] F --> H[Junge Patienten] F --> I[Alte Patienten] H --> J[Hochdosistherapie mit AutoSZT] J --> K[CR] J --> L[Progress/ Refraktärität/ Rezidiv] K --> M[Nachsorge] L --> N[Palliation] L --> O[AlloSZT] L --> P[CAR-T-Zellen] L --> Q[Palliation] I --> R[Immunchemotherapie] R --> S[CR] R --> T[Progress/ Refraktärität/ Rezidiv] S --> U[Nachsorge] T --> N T --> O T --> P T --> Q C --> V[6 x R-miniCHOP oder 4 - 6 x R-Bendamustin] V --> W[CR] V --> X[Progress/ Refraktärität/ Rezidiv] W --> Y[Nachsorge] X --> Z[Palliation] </pre> Kontraindikationen gegen eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation betreffen in der Regel auch die allogene Transplantation.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In dieser Situation gab es bisher keine Standardtherapie. Im letzten Jahr hat sich zunehmend die Kombination Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab als viel verwendete Option etabliert [3]. In der Zulassungsstudie führte Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab gegenüber Bendamustin / Rituximab zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (40,0% vs 17,5%), einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,36; Median 5,8 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,42; Median 7,7 Monate). Aktuelle Daten zeigen auch eine Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin in der Primärtherapie [4]. Eine Option bei Patient*innen, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, kann auch die Therapie mit CAR-T-Zell-Produkten sein. Tisagenlecleucel und Axicabtagen Ciloleucel waren bisher für die Behandlung von Patient*innen mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Vorthapien zugelassen [5-8]. Aktuelle Ergebnisse der ZUMA-7-Studie mit Axicabtagen Ciloleucel und der TRANSFORM-Studie mit Lisocabtagen Maraleucel zum Vergleich mit der autologen Stammzelltransplantation zeigen eine signifikante Überlegenheit dieser CAR-T-Zellprodukte in Bezug auf das ereignisfreie Überleben [9, 10]. Die Daten zeigen insbesondere auch eine bessere Durchführbarkeit der CAR-T-Zelltherapie im Vergleich zur autoSZT. Darüber hinaus werden bei Patient*innen mit rezidiviertem / refraktärem DLBCL, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, Anti-CD20-Antikörper und Zytostatika, z. B. Platinderivate, ohne kurativen Therapieanspruch eingesetzt. Die Prognose dieser Patient*innen ist schlecht [11]. Tafasitamab ist ein humanisierter Anti-CD19-Antikörper. Durch eine Mutation im Fc-Anteil wird eine sogenannte Fc-Optimierung erreicht. Konkret wird die Affinität zu Fcg-Rezeptoren gesteigert. <i>In vitro</i> führte dies zur Steigerung der ADCC (Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität), der ADPC (Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose) und der direkt zytotoxischen Effekte [12]. Tafasitamab wird intravenös in vierwöchentlichen Zyklen in einer Dosis von 12 <u>mg</u>/kg KG appliziert: Zyklus 1 Tag 1, 4, 8, 15 und 22 des Zyklus	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
Zyklen 2 und 3 Tag 1, 8, 15 und 22 ab Zyklus 4 Tag 1 und 15 Zusätzlich sollten Patienten Lenalidomid-Kapseln in der empfohlenen Initialdosis von 25 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus einnehmen. Tafasitamab wird in Kombination mit Lenalidomid bis zu 12 Zyklen verabreicht, danach Tafasitamab als Monotherapie bis zum Krankheitsprogress. Daten zur Therapie von Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Studien zur medikamentösen Therapie des rezidivierten/refraktären DLBCL nach mindestens einer Vortherapie <table> <tr> <th>Studie</th><th>Patient*innen</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>ORR²</th><th>PFÜ³ (HR⁴)</th><th>ÜL⁵ (HR³)</th></tr> <tr> <td>Pettengell [13]</td><td>Drittlinie oder später</td><td>Wahl des Zentrums</td><td>Pixantron</td><td>140</td><td>5,7 vs 20⁶ p = 0,021</td><td>2,6 vs 5,3 0,60⁷ p = 0,005</td><td>7,6 vs 10,2 0,79 n. s. ⁸</td></tr> <tr> <td>Sehn [14]</td><td>Zweitlinie oder später, nicht für HDT + auto SZT geeignet</td><td>Bendamustin + Rituximab</td><td>Bendamustin + Rituximab + Polatuzumab Vedotin</td><td>80</td><td>17,5, vs 40 p = 0,026</td><td>3,7 vs 9,5 0,36 p < 0,001</td><td>4,7 vs 12,4 0,42 p = 0,002</td></tr> </table>					Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ³)	Pettengell [13]	Drittlinie oder später	Wahl des Zentrums	Pixantron	140	5,7 vs 20 ⁶ p = 0,021	2,6 vs 5,3 0,60 ⁷ p = 0,005	7,6 vs 10,2 0,79 n. s. ⁸	Sehn [14]	Zweitlinie oder später, nicht für HDT + auto SZT geeignet	Bendamustin + Rituximab	Bendamustin + Rituximab + Polatuzumab Vedotin	80	17,5, vs 40 p = 0,026	3,7 vs 9,5 0,36 p < 0,001	4,7 vs 12,4 0,42 p = 0,002			
Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ³)																								
Pettengell [13]	Drittlinie oder später	Wahl des Zentrums	Pixantron	140	5,7 vs 20 ⁶ p = 0,021	2,6 vs 5,3 0,60 ⁷ p = 0,005	7,6 vs 10,2 0,79 n. s. ⁸																								
Sehn [14]	Zweitlinie oder später, nicht für HDT + auto SZT geeignet	Bendamustin + Rituximab	Bendamustin + Rituximab + Polatuzumab Vedotin	80	17,5, vs 40 p = 0,026	3,7 vs 9,5 0,36 p < 0,001	4,7 vs 12,4 0,42 p = 0,002																								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Salles [15], Duell [16], Dossier	Zweitlinie oder später, nicht für HDT + auto SZT geeignet		Tafasitamab + Lenalidomid	81	57,5	11,6	33,5	
¹ N – Anzahl Patient*innen; ² CR – komplette Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant; Tafasitamab wurde im Juli 2020 von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) unter dem Handelsnamen Monjuvi®, im August 2021 in der Europäischen Union (EU) unter dem Handelsnamen Minjuvi® zugelassen.								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Tafasitamab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich bei Patient*innen mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt, ist eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen. Etablierte Therapieoptionen sind Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab [14], R-GemOx (Gemcitabin / Oxaliplatin / Rituximab), R-Benda (Bendamustin / Rituximab) [17, 18], R-Gem (Gemcitabin), Pixantron [13] und CAR-T-Zellen [5-8].	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. In die Studie RE-MIND2 wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem DLBCL eingeschlossen, die nach Angaben gemäß Studienprotokoll mit einer patientenindividuellen Therapie nach ärztlicher Maßgabe behandelt wurden. Aus Sicht des G-BA entspricht der überwiegende Teil der in der RE-MIND2-Studie durchgeführten Therapieoptionen dem als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland.
	4. 2. Studien Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudie L-MIND. Primärer Endpunkt war die Remissionsrate. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Daten des Dossiers beruhen auf den Datenschnitten vom 30. 11. 2019 und ergänzend vom 30. 10. 2020. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [15, 16].	<u>Zur Studie L-MIND</u> Bei der Studie L-MIND handelt es sich um eine noch laufende multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie. In die Studie L-MIND wurden 81 Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem, rezidiertem oder refraktärem DLBCL eingeschlossen, die bereits eine CD20-gerichtete Therapie erhalten haben und nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet waren. Die Studienpopulation war im Median 72 Jahre alt und hatte eine (49 %) oder zwei (43 %) systemische DLBCL-Vorthapien erhalten, wobei auch Erwachsene mit bis zu 4 systemischen DLBCL-Vorthapien eingeschlossen wurden. Die Patientinnen

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	Relevant für die Bewertung der Daten ist die Charakterisierung der Patient*innen, z. B. die Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv bzw. erster Progression. Diese teilt sich folgendermaßen auf: <table><tr><td>≤12 Monate</td><td>23,5%</td></tr><tr><td>>12 Monate</td><td>75,3%</td></tr><tr><td>Keine Angaben</td><td>1,2%</td></tr></table> Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Ergebnisse von L-MIND mit den Daten der retrospektiven Kohortenstudie RE-MIND2 im Sinne eines adjustierten, indirekten Vergleichs. Hierfür wurden 76 Patient*innen aus einem Datenpool von 3.454 DLBCL-Patient*innen von Zentren aus Europa, Asien und Amerika verglichen. In diesen Datenpool wurden keine Daten aus deutschen Zentren eingeschlossen, siehe auch Kapitel 5. „Diskussion“. In dem umfangreichen Dossier haben wir keine Angaben zur Referenzpathologie gefunden.	≤12 Monate	23,5%	>12 Monate	75,3%	Keine Angaben	1,2%	und Patienten hatten einen Eastern Co-operative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 - 2 und etwa 60 % wiesen einen Internationaler prognostischer Index (IPI) von 2 oder 3 auf. Obwohl Patientinnen und Patienten mit primärer Refraktärität⁶ basierend auf den Studienkriterien ausgeschlossen wurden, waren 15 Patientinnen und Patienten (18,5 %) primär refraktär. Bei mehr als 75 % der Patientinnen und Patienten der Studie L-MIND trat das Rezidiv dagegen nach ≥ 12 Monaten auf. Die Studie fand in insgesamt 10 EU-Ländern sowie dem Vereinigten Königreich und den USA statt und begann im März 2016. Das Studienende ist für November 2022 geplant. Primärer Endpunkt der Studie ist die Objektive Ansprechrate, sekundäre Endpunkte sind unter anderem Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Unerwünschte Ereignisse. Daten liegen sowohl aus dem 1. Datenschnitt vom 30. November 2018, als auch aus dem 2. Datenschnitt vom 30. November 2019 und dem 3. Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 herangezogen, der auch im Zulassungsprozess der EMA vorgelegt worden ist. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich mit der externen Kontrollstudie RE-MIND2 vor. Ein weiterer indirekter Vergleich mit der externen Kontrollstudie RE-
≤12 Monate	23,5%							
>12 Monate	75,3%							
Keine Angaben	1,2%							

⁶ Krankheitsprogression während der Erstlinientherapie gemäß der IWG-Responsekriterien (Cheson et al., 2007) und/oder ein geringeres Ansprechen auf die Erstlinientherapie als ein partielles Ansprechen oder ein Rezidiv/Progress innerhalb von 6 Monaten nach der Beendigung der Erstlinientherapie

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		MIND wird ebenfalls mit dem Dossier eingereicht, allerdings vom pharmazeutischen Unternehmer nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Insgesamt liegen den indirekten Vergleichen zwischen den Studien große Unsicherheiten zugrunde, welche insbesondere aus der Frage einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bezüglich des relevanten Prognosefaktors „Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv“ resultiert. Zudem liegt auch keine Bewertung und systematische Recherche zur Identifizierung potentieller Confounder im Anwendungsgebiet vor. Aufgrund dieser Unsicherheiten sind die indirekten Vergleiche nicht geeignet, um Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Heilung und lange Überlebenszeit sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patient*innen mit DLBCL. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit ist in der palliativen Situation relevant, von größerer Bedeutung ist die langfristige Überlebensrate mit Erreichen eines stabilen Plateaus in der Überlebenskurve. Die Kombination Tafasitamab / Lenalidomid führte zu einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 33,5 Monaten. Im Vergleich mit der gematchten Patientenpopulation wurde die Gesamtüberlebenszeit verlängert (HR 0,57; p = 0,01).	<u>Mortalität</u> In der Studie L-MIND wurden 41 (51,3 %) Todesfälle beobachtet, wobei die mediane Überlebenszeit bei 33,5 Monaten lag. Da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Tafasitamab / Lenalidomid führte zu einem progressionsfreien Überleben von 11,6 Monaten. Im Vergleich mit der gematchten Patientenpopulation wurde das progressionsfreie Überleben verlängert (HR 0,479; p = 0,0007).	<u>Morbidität</u> <i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i> Das PFS wurde als ein sekundärer Endpunkt in der Studie L-MIND erhoben und definiert als die Zeit von der ersten Studienmedikationsgabe bis zum Eintreten einer Progression oder Tod jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst auftritt). Die Endpunktkomponente Progression wurde dabei gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst. Aus den Studienunterlagen geht allerdings nicht hervor, ob unter Krankheitsprogression ausschließlich Progresse oder auch Rezidive erfasst wurden. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. Davon unbenommen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie L-MIND zum Endpunkt PFS keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Remissionsdauer Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Remissionsrate lag bei 57,5%, die Rate kompletter Remissionen bei 40%. Bei den gematchten Patientenpaaren lag die Remissionsrate unter Tafasitamab / Lenalidomid höher als in den retrospektiven Kontrollen.	<i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i> Die Objektive Ansprechrate wurde als primärer Endpunkt in der Studie L-MIND erhoben und ist definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (CR) oder einem partiellen Ansprechen (PR) bis zum Progress, basierend auf zentralen radiologischen und klinischen Bewertungen. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer als weitere Komponente des Ansprechens die Dauer des Ansprechens (bis zu einem CR oder PR) vor, die definiert ist als Zeit zwischen dem initialen Zeitpunkt eines Tumorsprechens (CR oder PR, je nachdem was zuerst auftritt) und dem ersten Zeitpunkt eines dokumentierten Progresses oder Rezidiv. Der Endpunkt komplettes Ansprechen (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Ein CR verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie L-MIND wurde der Endpunkt ORR anhand der Responsekriterien der International Working Group (IWG, Cheson et al., 2007) durch bildgebende Verfahren erfasst. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von asymptomatischen Befunden. Zudem bestehen bezüglich der Operationalisierung des Endpunktes relevante Unsicherheiten. Die Objektive Ansprechrate wird in der vorliegenden Operationalisierung als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.	Die Lebensqualität wird in der Studie L-MIND nicht erhoben.
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Tafasitamab / Lenalidomid bei 77,8%. Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 waren Neutropenie (49,4%), Thrombozytopenie (17,3%), febrile Neutropenie (12,3%), Anämie (7,4%) und Hypokaliämie (6,2%).	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine geeigneten vergleichenden Daten vorliegen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei 79% der Patient*innen war zwischenzeitlich eine Therapieunterbrechung von Tafasitamab erforderlich, bei 34,6% eine Unterbrechung von Lenalidomid.	
	4. 4. Bericht des G-BA Der Bericht des G-BA ist umfassend. Er enthält keinen Vorschlag zum Zusatznutzen. Positive Effekte werden bei der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und der Reduktion von Kardiotoxizität gesehen. Negative Effekte werden bei unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, und bei der peripheren Neuropathie gesehen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	4. 5. Bericht des IQWiG Die Zahl der Patient*innen in Deutschland wird auf 1.212 – 3.270/Jahr geschätzt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Mit Tafasitamab steht ein weiteres Arzneimittel beim rezidierten / refraktären, diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom für Patient*innen zur Verfügung, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Tafasitamab führte in der Zulassungsstudie zu Remissionsraten von etwa 60%, einem medianen progressionsfreien Überleben von etwa 1 Jahr und einer medianen Gesamtüberlebenszeit von fast 3 Jahren. Im indirekten Vergleich mit anderen Therapieoptionen sind die Ergebnisse beeindruckend. Dennoch gibt es eine Reihe offener Fragen: <u>Studiendesign – indirekte Vergleiche</u> Das DLBCL ist eine seltene Erkrankung, Tafasitamab hat einen Orphan-Drug-Status. Der pharmazeutische Unternehmer hat einen aufwändigen, indirekten Vergleich vorgelegt. Über die im Dossier präsentierten Daten hinaus liegen inzwischen weitere Daten aus RE-MIND2 vor, siehe Tabelle 3. <i>Tabelle 3: Indirekter Vergleich von Tafasitamab mit anderen Therapieoptionen beim rezidierten/refraktären DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien</i> <table><tr><th>Studie</th><th>Patient*innen</th><th>Vergleich</th><th>Neue</th><th>N¹</th><th>ORR²</th><th>PFÜ³</th><th>ÜL⁵</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Studie	Patient*innen	Vergleich	Neue	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵									Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Studie	Patient*innen	Vergleich	Neue	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.							
				Therapie			(HR ⁴)	(HR ³)
	RE- MIND2 [19]	Drittlinie oder später, nicht für HDT + auto SZT geeignet	Polatuzumab Vedotin / Bendamustin / Rituximab	Tafasitamab + Lenalidomid	48	58,3 vs 62,5 p = 1,00	5,0 vs 8,0 ⁶ 0,482 ⁷ p = 0,074	7,2 vs 20,1 0,441 p = 0,0381
			Lenalidomid + Rituximab (R2)	Tafasitamab + Lenalidomid	66	30,3 vs 63,6 p = 0,0130	2,8 vs 5,9 0,511 p = 0,0272	7,4 vs 24,5 0,435 p = 0,0143
			CAR-T-Zellen	Tafasitamab + Lenalidomid	74	75,7 vs 59,5 p = 0,214	4,0 vs 6,3 0,612 p = 0,1731	15,0 vs 22,5 0,953 p = 0,8915
¹ N – Anzahl Patient*innen; ² CR – komplette Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch im historischen Vergleich mit den Daten der deutschen RICOVER-Studie zeigt sich ein deutlicher Vorteil zugunsten von Tafasitamab / Lenalidomid [20]. Ein wichtiger Punkt bei indirekten Vergleichen ist die Charakterisierung der Patient*innen. In L-MIND wurden vor allem Patient*innen mit späten Rezidiven eingeschlossen, der Median der Zeit zwischen Erstdiagnose und Rezidiv liegt bei >2 Jahren. Selbst wenn nur Patient*innen mit Rezidiv einbezogen und die primär refraktären Patient*innen herausgelassen werden, liegt das sekundäre Überleben nach 3 Jahren bei Rezidiv nach Chemoimmuntherapie bei 18% in RICOVER und damit unterhalb der 47% unter Tafasitamab / Lenalidomid. <u>Endpunkte</u> Primärer Studienendpunkt war die Remissionsrate. Das ist für eine explorative Phase I/II-Studie angemessen, nicht aber für eine Studie, die einen Standard in der Therapie des rezidierten / refraktären DLBCL setzen soll. Wenn die Remissionsrate als Endpunkt gewählt wird, ist die Ergänzung durch Daten der Lebensqualität zur Bewertung der Patientenrelevanz sinnvoll. Diese Daten fehlen sowohl im Studiendesign als auch im Dossier. <u>Nachhaltigkeit</u> Von besonderer Bedeutung ist – neben der medianen Überlebenszeit – vor allem die hohe Überlebensrate nach 2 und 3 Jahren. Hier zeichnet sich ein Vorteil gegenüber anderen medikamentösen Therapiestrategien ab.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Nebenwirkungen</u> Die Nebenwirkungsrate ist hoch, auch die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen (Tafasitamab 14,8%; Lenalidomid 22,2%). Insbesondere angesichts der hohen Abbruchrate aufgrund von Lenalidomid stellt sich die Frage nach dem optimalen Kombinationspartner und nach der optimalen Dosierung von Lenalidomid. In der geplanten Phase-III-Studie zu Tafasitamab / Lenalidomid bei Patient*innen mit rezidiviertem / refraktärem, indolenten B-NHL wurde die Dosis von Lenalidomid auf 20 mg festgesetzt. Tafasitamab / Lenalidomid ist eine Erweiterung der Therapieoptionen bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL.	

Literaturverzeichnis

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, April 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al.: Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 381:1817-1826, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60313-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60313-X)
3. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al.: Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 38:155-165, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.00172](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172)
4. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al.: The POLARIX Study: Polatuzumab Vedotin with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) Therapy in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. ASH 2021, Abstract LBA-1, Blood 138 Suppl 1, 2021. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper154729.html>
5. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 377:2531-2544, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1707447](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447)
6. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al.: Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018 Nov 30 (Epub ahead of print). DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)
7. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 377:2545-2554, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1708566](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566)
8. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med* 380:45-56, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1804980](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980)
9. Locke FL, Miklos DB, Jacobson C et al.: Primary Analysis of ZUMA-7: A Phase 3 Randomized Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. ASH 2021 Abstract 2, Blood 138 Suppl 1, 2021. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper148039.html>
10. Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE et al.: Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. ASH 2021, Abstract 91, Blood 138 Suppl 1, 2021. <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper147913.html>
11. Glass B, Dohm AJ, Trümper LH et al.: Refractory or Relapsed Aggressive B-cell Lymphoma Failing (R)-CHOP: An Analysis of Patients Treated on the RICOVER-60 Trial *Ann Oncol* 28:3058-3064, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx556](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx556)
12. Horton HM, Bernett MJ, Pong E et al.: Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. *Cancer Res* 68:8049-8057, 2008. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-08-2268](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2268)
13. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al.: Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomized trial. *Lancet Oncol* 13:696-706, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70212-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70212-7)
14. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al.: Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 38:155-165, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.00172](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172)

15. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E et al.: Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:978-988, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30225-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30225-4)
16. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-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* Aug 19, 2021, Online ahead of print. DOI: [10.3324/haematol.2021.279802](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279802)
17. Omachi K, Niitsu N, Uchida T et al.: Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma *J Clin Oncol* 31:2103-2109, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.46.5203](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.5203)
18. Sehn LH, Mastasar MJ, Flowers CR et al.: Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine with Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study *Blood* 134 (Suppl_1): 4081, 2019. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-123449>
19. Nowakowski GS, Yoon DH, Mondello P et al.: Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus Pola-BR, R2, and CAR T: Comparing Outcomes from RE-MIND2, an Observational, Retrospective Cohort Study in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Abstract, *Blood* 138 Suppl 1:183, 2021. DOI: [10.1182/blood-2021-148302](https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/183/481261/Tafasitamab-Plus-Lenalidomide-Versus-Pola-BR-R2).
<https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/183/481261/Tafasitamab-Plus-Lenalidomide-Versus-Pola-BR-R2>
20. Glass B, Dohm AJ, Trümper LH et al.: Refractory or Relapsed Aggressive B-cell Lymphoma Failing (R)-CHOP: An Analysis of Patients Treated on the RICOVER-60 Trial *Ann Oncol* 28:3058-3064, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx556](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx556)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tafasitamab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Januar 2022
von 10:00Uhr bis 11.01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Incyte Biosciences Germany GmbH:**

Frau Gau

Herr Dr. Flach

Herr Dr. Manzke

Frau Dr. Widner-Andrä

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Trümper

Angemeldeter Teilnehmender für die **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA):**

Herr Prof. Dr. Borchmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Docter

Frau Dr. Templin

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Schmidt

Herr Dr. Anton

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Riplinger

Herr Giehl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dr. Polley

Frau Dr. Prasad

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Böhme

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, es ist Montag und wieder Anhörungstag. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir beginnen mit Tafasitamab, ein Orphan, das indiziert ist beim rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, und zwar in den Fällen, in denen eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier konkret der Fachberatung Medizin, vom 15. Dezember des vergangenen Jahres, zu der wir eine ganze Reihe von Stellungnahmen bekommen haben.

Ich muss für die heutige Anhörung wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen; deshalb diese lästige Pflicht. Für den pharmazeutischen Unternehmer Incyte Biosciences Germany GmbH müssten zugeschaltet sein Frau Gau, Herr Dr. Flach, Herr Dr. Manzke und Frau Dr. Widner-Andrä, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Trümper – Herr Trümper scheint noch nicht da zu sein –, für die GLA Herr Professor Borchmann, für Novartis Frau Dr. Docter und Frau Dr. Templin, Frau Schmidt und Herr Dr. Anton für Bristol-Myers Squibb, Frau Riplinger und Herr Giehl für Roche, Frau Dr. Polley und Frau Dr. Prasad für Gilead, Herr Dr. Wilken und Herr Böhme für den BPI sowie Herr Bussilliat für den vfa, für AbbVie Herr Gorsens und Herr Jacobs – Fragezeichen; okay. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Keiner. Ah, doch. Wer hat gewunken? – Herr Professor Trümper, Sie hatte ich eben mit Fragezeichen versehen. Herr Professor Trümper ist also auch da.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, also Incyte, die Gelegenheit, zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff insgesamt Stellung zu nehmen, und dann machen wir unsere übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das? – Bitte, schön, Frau Widner, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchten wir uns für die Einladung zur mündlichen Anhörung im Namen der Nutzenbewertung für Tafasitamab bedanken. Wenn Sie erlauben, möchten wir uns kurz vorstellen, damit Sie wissen, wer von der Firma Incyte zumindest virtuell anwesend ist und Ihnen heute Rede und Antwort steht. – Ist das in Ordnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, selbstverständlich.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Dann würde ich Dich, Oliver, bitten, zu beginnen.

Herr Dr. Manzke (Incyte Biosciences): Vielen Dank. – Schönen guten Morgen allerseits! Mein Name ist Dr. Oliver Manzke, ich bin bei Incyte in der globalen klinischen Entwicklung und leite insbesondere das Lymphomprogramm inklusive Tafasitamab. Aufgrund der Pandemiesituation bin ich nicht mit meinem Kollegen in einem Raum, sondern aus der Schweiz zugeschaltet. – Ich gebe weiter an meine Kollegin, Frau Christine Gau.

Frau Gau (Incyte Biosciences): Christine Gau, Incyte, guten Morgen! Ich bin Biostatistikerin und war für die Erstellung des Dossiers verantwortlich.

Herr Dr. Flach (Incyte Biosciences): Schönen guten Morgen! Henrik Flach ist mein Name, ich bin Immunbiologe, und bei Incyte Deutschland leite ich die Hämatologie. – Damit gebe ich an Frau Widner zurück.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Mein Name ist Regina Widner, ich verantworte bei der Firma Incyte Deutschland den Bereich Market Access und bin insofern für den Marktzugang und die Erstattung verantwortlich.

Nun zu dem Arzneimittel, um das es heute geht: Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von einer Monotherapie mit Tafasitamab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, dem sogenannten DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Im August 2021 wurde es auf der Grundlage der Ergebnisse der Phase-II-Studie L-MIND zugelassen, und die Bestätigung des Orphan-Drug-Status erfolgte im Juli 2021.

Beim DLBCL handelt es sich um die am weitesten verbreitete maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Es ist durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet. Etwa 20 bis 50 Prozent der betroffenen Patientinnen und Patienten sprechen entweder gar nicht erst auf eine Erstlinientherapie an, oder sie erleiden nach einer Erstlinientherapie einen Rückfall. Für Patientinnen und Patienten im Rezidiv, die beispielsweise aufgrund ihres Alters, einer bestehenden Chemorefraktärität oder aufgrund von Komorbiditäten für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, ist die Prognose schlecht. Die mediane Überlebenszeit liegt bei unter einem Jahr. Der Einsatz von potenziell kurativen Therapien ist für diese Patientinnen und Patienten in aller Regel nicht mehr möglich, und es gibt für ihre Behandlung keine übereinstimmend empfohlene Standardtherapie. Für diese Patientinnen und Patienten besteht ein erhöhter medizinischer Versorgungsbedarf. Solange es für sie keine kurative Therapieoption gibt, ist das Maximum, das eine Therapie leisten kann die Kontrolle und Stabilisierung des Krankheitsgeschehens bei einer gleichzeitig guten Verträglichkeit. Tafasitamab bietet beides.

Wir haben in der Gesamtpopulation der L-MIND im Median eine Ansprechdauer von 44 Monaten und im Median ein Gesamtüberleben von 33,5 Monaten gesehen. Zudem ist das Nebenwirkungsprofil erwartbar und kontrollierbar. Es korreliert mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Lenalidomid und mit den in Tafasitamab-Monostudien beobachteten Nebenwirkungen. Eine irreversible Toxizität wird nicht beobachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, darf ich einmal unterbrechen? Frau Hauke, Sie müssten sich stumm schalten, Sie stören. – Okay. Jetzt machen wir weiter. Danke.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Gerade durch seine gute Verträglichkeit qualifiziert es sich zur Anwendung in beiden Versorgungssektoren, dem ambulanten und dem stationären Sektor. Die Rückmeldungen, die wir bislang aus beiden Versorgungsbereichen erhalten haben, legen nahe, dass Tafasitamab im tatsächlichen Versorgungsgeschehen das hält, was man in den bislang verfügbaren Daten gesehen hat, nämlich eine überzeugende Wirksamkeit und Sicherheit, die zu einem langen Ansprechen und somit zu einem langen Überleben führt. Es stellt letztlich eine zusätzliche und dringend gebrauchte Therapieoption im Portfolio der behandelnden Ärzte dar. Wir sehen darin einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen begründet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Widner, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben in Ihren Stellungnahmen relativ nachdrücklich auf die Relevanz von Patientencharakteristika bei indirekten Vergleichen verwiesen und hier insbesondere die Zeit zwischen der Erstdiagnose des DLBCL und dem ersten Rezidiv bzw. der ersten Progression angesprochen. Mir wäre daran gelegen, ob Sie das vielleicht etwas näher erläutern und des Weiteren die Frage beantworten könnten, welche Relevanz vor diesem Hintergrund aus Ihrer Sicht der ECOG-Status und der IPI-Score bei indirekten Vergleichen im Anwendungsgebiet haben. Wie kann man die Ergebnisse von Tafasitamab vor dem Hintergrund der genannten Patientencharakteristika im Versorgungskontext einordnen? Das wäre, glaube ich, ganz wichtig für den Beginn der Diskussion. – Herr Professor Wörmann hat sich dazu gemeldet, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen zusammen! Ich glaube, wir können erst einmal da anfangen, wo die Einführung gerade aufgehört hat: Wir sehen ganz klar bei dieser Gruppe von Patienten einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf. Das ist dem G-BA

mehr als geläufig, nachdem wir das bei den Car-T-Zellen so intensiv diskutiert haben und mit sehr ähnlichen Daten 2018 damit angefangen haben.

Die Gruppe, die wir hier haben, ist die Gruppe der eher komorbiden Patienten, das heißt diejenigen, bei denen wir den kurativen Anspruch durch die autologe Transplantation nach einer Hochdosistherapie erst einmal nicht sehen. Das ist ein sehr heterogenes Patientenkollektiv, deshalb haben wir in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, wenn man es mit etwas vergleicht, wäre das eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, und in dem Portfolio, das wir dann zur Verfügung hätten, gibt es eine Reihe von Möglichkeiten. Da gehört das in diesem Verfahren schon einmal diskutierte Polatuzumab mit hinein, aber dazu gehören auch die Car-T-Zellen.

Wenn man sich die reinen Daten der L-MIND-Studie anschaut, dann ist das sehr beeindruckend. Es ist eine sehr hohe Remissionsrate, und es ist eine nachhaltige Remission, sodass wir durchaus kritisch überlegen, ob wir hier wirklich noch in einem palliativen Setting sind, oder ob wir nicht sogar die Chance haben, in ein kuratives Potenzial hineinzugehen, weil wir sehen, dass es Patienten gibt, die über viele Monate, auch Jahre, offensichtlich kein Rezidiv erleiden. Womit vergleichen wir es jetzt, weil wir hier leider keine randomisierte Studie vorliegen haben? Das ist außerordentlich bedauerlich, weil das DLBCL eigentlich eine sehr studienaffine Indikation ist. Nicht zuletzt in Deutschland gibt es eine extrem gut aufgestellte Studiengruppe, die das durchaus leisten könnte. Natürlich hätten wir uns gewünscht, dass hier von vornherein eine randomisierte Studie präsentiert worden wäre.

Da wir das nicht haben, haben wir indirekte Vergleiche. Einmal hat der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich gemacht, und in Deutschland besteht die Möglichkeit, das mit der RE-COVER-Studie zu vergleichen. Im indirekten Vergleich sieht Tafasitamab sehr gut aus. Aber, Herr Hecken, Sie hatten schon darauf hingewiesen, bei diesen indirekten Vergleichen ist die Selektion der Patienten immer ein großes Problem. Hier ist auffällig, dass die Gruppe der Patienten, die selektioniert worden ist, Patienten sind, die relativ spät rezidivieren, also eher nicht die refraktären Patienten, die uns die meisten Kopfschmerzen machen, sondern die, die ein spätes Rezidiv haben und auch mit anderen Therapieerfahren durchaus ein längeres Überleben haben können. Mein Vorschlag wäre jetzt: Wir haben von unserer Seite Professor Trümper mit dabei, der – in Deutschland zumindest – Kardinal, vielleicht Papst des DLBCL ist, und Herr Borchmann, der Ihnen von den Car-T-Zellen her schon geläufig ist, der sich sehr kritisch mit diesen Daten auseinandergesetzt hat. Vielleicht könnten sich die beiden in dieser Reihenfolge dazu äußern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Dann fahren wir fort mit Herrn Professor Trümper, wobei Papst, insbesondere emeritierter Papst, im Moment ein relativ schlechter Titel ist. Da hat es am Wochenende einige negative Dinge gegeben. Also, bleiben wir mal beim Kardinal. – Herr Trümper, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Herr Hecken, vielen Dank. – Das ist richtig, das wurde gestern Abend bei unseren Jesuiten in der Predigt erwähnt, Papst will man jetzt gar nicht mehr sein. Aber lassen wir das. – Ich glaube, der wesentliche Punkt ist der, auf den Bernhard Wörmann hingewiesen hat. Im Moment läuft in Deutschland gemeinsam mit den Franzosen für dieses Kollektiv der Patienten eine randomisierte Studie. Man kann also in diesem Bereich randomisierte Studien machen, in denen eine Standardtherapie – in diesem Fall ist es das R-GemOx, die am häufigsten eingesetzte Therapie, die bis jetzt noch in dieser Situation verglichen wird. Die andere Therapie ist das Polatuzumab/Bendamustin. Hier läuft in Deutschland auch eine Studie, weil wir uns dessen bewusst sind, dass das Bendamustin möglicherweise nicht der ideale Vergleichskandidat ist. Sie sehen also, es ist ein Gebiet, von dem wir wissen, dass es einen Medical Need gibt und in dem wir uns bemühen, als Investigatoren randomisierte Studien aufzulegen. – Das ist der Punkt eins.

Der Punkt zwei ist aber der entscheidende, den wir bei der Studie von unseren französischen Freunden, die L-MIND veröffentlicht haben, angebracht haben. Wenn ein Großteil der Patienten mehr als 12 Monate nach der Ersttherapie und per definitionem nicht refraktär ist, chemorefraktär ist, haben wir mit der autologen Transplantation, aber auch mit anderen Therapien durchaus die Möglichkeit, Remission zu erzielen. Wir haben eigene Erfahrungen, die Herr Borchmann sicher kennt, dass wir sogar mit dem Lenalidomid allein bei manchen Patienten sehr gute Ergebnisse erzielen. Wir würden uns also wünschen, dass wir eine Vergleichsmöglichkeit bekommen, Real World zu den Patienten, die uns die größten Sorgen bereiten. Das sind nämlich die Patienten, die tatsächlich refraktär sind, und da ist die Definition, dass sie innerhalb der ersten 12 Monate rezidivieren. Wer innerhalb der ersten 12 Monate rezidiert, hat wahrscheinlich biologisch nie eine richtige Remission gehabt; deshalb dieser 12-Monats-Zeitraum.

Der einzige, wirklich schwierige Kritikpunkt ist, dass wir in dieser relativ kleinen Studie mit den guten Ergebnissen davon ausgehen, dass das Patientenkollektiv selektioniert ist und nicht unserem Problemkollektiv entspricht. Professor Wörmann hat auf die RECOVER-Studie verwiesen. Die RECOVER-Studie selbst ist eine Primärtherapiestudie. Wir haben allerdings vorletztes Jahr eine Analyse der Patienten in der RECOVER-Studie veröffentlicht, die rezidivieren. RECOVER waren alles Patienten von 60 bis 80 Jahren. Wir sehen, dass mit den Therapien, die es bis zum Zeitpunkt der RECOVER-Studie gab, was schon viele Jahre her ist, die Patienten, wenn sie innerhalb der 12 Monate rezidivieren, sehr schlechte Ergebnisse haben. Das spricht dafür, dass wir hier einen Medical Need haben.

Zur Therapie selber: Die Kombination ist sicherlich sehr gut, das Tafasitamab ist attraktiv, weil es ein anderes Antigen adressiert, ähnlich wie es die Car-T-Zellen tun. Insofern sind wir überzeugt davon, dass es sich hier um eine wirksame Therapie, eine gute Therapie im Sinne des Patienten handelt. Allerdings ist es für uns sehr schwierig, zu sagen, wie es in einem Real-World-Kollektiv gemäß unseren Studien oder auch im Register der GLA performen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Trümper. – Dann fahren wir mit Herrn Professor Borchmann fort, bitte.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Alles Wesentliche ist gesagt. Es gibt von meiner Seite her keinen neuen Aspekt.

Ganz kurz möchte ich unterstreichen, weil Sie initial gefragt haben, wie wir das bewerten können, insbesondere im Hinblick auch auf ECOG und IPI: Dazu möchte ich sagen, das ist das dasselbe, was gesagt wurde. Aber das Problem ist, dass es in der Studie kein ganz einheitliches Kollektiv ist. Auch da gibt es Patienten mit mehr oder weniger Vortherapien. Der wesentliche Faktor ist die Zeit bis zum Rezidiv. Da gibt es wenige Vergleichstherapien, und dann ist notwendigerweise das Patientenkollektiv heterogen, auch innerhalb dieser Studie mit sehr vielen verschiedenen Risikofaktoren. Dann hat man so viel Untergruppen mit so vielen einzelnen Faktoren, dass ich nicht sehe, dass man da im Nachhinein wirklich belastbare Informationen herausziehen könnte, welches der Faktor ist, wo man dann sagen kann: Da ist es sicher besser oder schlechter. Das sehe ich im Moment nicht mit der Menge an Daten, die es gibt, und mit der Menge an Einflussfaktoren, die da hineinspielen. Das Wichtigste – das ist deutlich worden – ist die Zeit zum Rezidiv, und da gibt es Schwierigkeiten mit Vergleichskollektiven, die es in der Art bislang so nicht gibt. Nichtsdestotrotz – damit möchte ich enden – bin ich wie Herr Professor Trümper klinisch sehr froh, dass wir das haben. Dass es verfügbar ist, ist sehr gut und sehr wichtig. Das ist auf jeden Fall eine relevante Bereicherung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Borchmann. – Erste Frage Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Guten Tag und vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker; die an das anknüpft, was Herr Professor Hecken gefragt hat und was Sie ausgeführt haben. Zum einen hätte ich eine explizite Nachfrage, weil von der Fachberatung Medizin besonders kritisiert

wurde, ob der IPI-Score in der rezidierten refraktären Situation, die wir hier haben, eine relevante Rolle spielt. Das wurde bei den Car-T-Zellen schon mal diskutiert, wenn ich mich recht entsinne. Wenn Sie das noch mal explizit sagen könnten. Professor Hecken hatte auch nach dem ECOG gefragt, dazu wurde allerdings vom pharmazeutischen Unternehmer etwas nachgeliefert, da wurde der Faktor in die Matching-Analyse mit hineingenommen. – Das ist das eine.

Das andere Wichtige war: Sie haben jetzt hervorgehoben, besonders Herr Professor Borchmann von der GLA, dass der wichtigste Faktor prognostisch die Zeit ist bis zum Rezidiv sei. Da ist meine Frage: Wie schätzen Sie die Vergleichbarkeit der Population L-MIND und der beiden indirekten Vergleiche ein, insbesondere vor dem Hintergrund – das haben Sie in Ihrer Stellungnahme hervorgehoben –, dass in der L-MIND-Studie viele Patienten mit Spätrezidiven eingeschlossen waren, und wie sehen Sie da die Verzerrungsrichtung? Ich habe eben herausgehört, dass späte Rezidive eine deutlich bessere Prognose haben. Das Problem sind die Frührezidive des indirekten Vergleiches, auch vor dem Hintergrund des OS-Vorteils, der beim indirekten Vergleich mit einem Hazard Ratio von 0,57 gezeigt wurde, jetzt Time-to-Event. Wie würden Sie diesen Faktor in Bezug auf diesen doch recht deutlichen Vorteil beim Gesamtüberleben einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte von den drei Spezialisten antworten? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Direkte Ansprache: Lorenz, möchtest du IPI übernehmen?

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ja, sehr gerne. – Es ist schon fast mit dem beantwortet, vielen Dank, was Herr Borchmann eben sagte. Wir haben ein heterogenes Kollektiv, und der IPI ist ein Score, der für die Primärtherapie-Prognoseeinschätzung etabliert worden ist. Wir benutzen diesen Surrogatparameter; und es ist nur ein klinischer Surrogatparameter, der in der Primärtherapie auch in der Rituximab-Ära gilt, aber statistisch sehr viele Caveats hat. Es gibt Leute mit schlechtem IPI, die geheilt werden, und Leute mit gutem IPI, die sterben. Das muss man einfach wissen. Im Rezidiv ist das ein Surrogatparameter, und was für mich viel wichtiger ist, ist das Ansprechen auf Vortherapien. Der wichtigste Parameter im IPI ist wahrscheinlich die LDH, die Laktatdehydrogenase, die eine Kombination aus Tumormassenmarker und Zellzerfallsmarker ist und eine hohe LDH hat, eine sehr schlechte Prognose. Der ECOG ist auch ein Surrogatparameter. Sie wissen, bei dem ECOG, der ein grober klinischer Parameter ist, nicht, ob das Begleiterkrankungen per se sind oder ob es die Erkrankung ist. Beim Letzteren ist es eine cell vifility propesty. Wenn die Erkrankung stark progredient ist, hat der Patient dadurch einen schlechten ECOG. Mit anderen Worten: Hier ist die klinisch individuelle Einschätzung, hier Rezidiv, anhand all der Parameter, die ich genannt habe, für den Arzt sehr wichtig, und der IPI als alleiniger Parameter greift hier nicht, allein schon, weil er ein Primärparameter war. – Herr Borchmann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Ich habe nichts zu ergänzen. Ich würde das genauso sagen. Was das Methodische betrifft, denn es war auch eine methodische Frage, würde ich mich wohler fühlen, wenn Herr Professor Wörmann antwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe dann Herrn Wörmann und Frau Müller noch mal mit einer Nachfrage. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein ganz wichtiger Punkt zum ECOG-Score ist: Wir richten uns durchaus nach dem ECOG-Score, weil das Problem bei einem aggressiven Lymphom das ist, was Herr Trümper gerade angedeutet hat: Wir wissen durch den ECOG-Score nicht, ob das bei einem 80-Jährigen Komorbidität aufgrund von Herzinsuffizienz, pulmonaler Dysfunktion oder etwas anderem ist, oder ob es das aggressive Lymphom mit Gewichtsabnahme, Fatigue-Symptomatik ist, also B-Symptomatik. Das differenziert der ECOG-Status nicht. Das ist das, wo

wir bei den Kohorten vergleichen, wenn wir keine randomisierte Studie haben. Das heißt, es ist immer das, was wir schon einige Male als Indirektologie bezeichnet haben. Es gibt einen Anhaltspunkt dafür, dass wir mit dem Präparat auf einem richtigen Weg sind, aber es ist kein Ersatz für eine randomisierte Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Erläuterung. – Ich habe eine Nachfrage dazu. Professor Trümper hat darauf hingewiesen, dass die Relevanz vom IPI in der rezidivierten Situation sozusagen begrenzt ist, und wenn es einen relevanten Faktor oder eine relevante Komponente des IPIs gebe, wäre das LDH. Jetzt meine Frage, ganz kurz eine Bestätigung an den pharmazeutischen Unternehmer: Der LDH-Spiegel ist in das Propensity Score Matching eingeflossen, oder habe ich das falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gau, bitte.

Frau Gau (Incyte Biosciences): LDH ging als erhöhtes LDH-Level, ja oder nein, als binärer Matching-Faktor ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Müller: Dann noch mal meine Frage, die noch nicht ganz beantwortet war: Wie schätzen Sie das Ausmaß der Verzerrung durch die späten Rezidive in der L-MIND-Studie ein, vielleicht klinisch, ich möchte jetzt keine methodische Antwort, das ist mir schon klar, im Vergleich zu den historischen Vergleichen und im Vergleich zur Versorgungspraxis? Sie haben schon angesprochen, dass es schwer ist, das sozusagen zu quantifizieren. Aber vielleicht könnten Sie noch eins, zwei Worte dazu sagen, weil Sie sagen, es sei ein deutlicher Effekt, Herr Wörmann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann wiederhole ich das noch mal, vielleicht kurz zusammengefasst: Die Bauchschmerzgruppe von Patienten sind die refraktären Patienten. Das sind die, die überhaupt nicht ansprechen, und das sind die, bei denen wir durchaus auch in dieser Situation über Car-T-Zellen nachdenken, wo wir keine anderen Optionen haben. Hier ist die Gruppe der Patienten mit den späten Rezidiven, ja, das ist auch kritisch. DLBCL – noch mal ganz deutlich – ist grundsätzlich eine Krankheit, die wir heilen wollen. Das ist eine, bei der wir am Anfang den Patienten sagen, wir haben hier eine kurative Chance. Da ist ein spätes Rezidiv schwierig, und natürlich brauchen wir dort Medikamente, die verträglich sind, auch bei der dominierenden Gruppe von älteren Patienten. Weil wir das so deutlich unterscheiden, ist für uns eine Studie, in der beides gemischt ist, schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Ich sehe, die anderen nicken. Dann habe ich jetzt Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur autologen Stammzelltransplantation. Herr Professor Trümper hat vorhin gesagt, dass es sich hier vorwiegend um die Gruppe der komorbiden Patienten handelt, er hat aber auch gesagt, dass man bei den Patienten, bei denen es zu einem späten Rezidiv kommt, gegebenenfalls mit der autologen Stammzelltransplantation noch gute Chancen hat. Wie sieht es mit dem Alter als alleinigem Kriterium als Ausschluss für die autologe Stammzelltransplantation aus? Wenn ich es richtig verstanden habe, ist in der Studie die Grenze bei 70 Jahren gesetzt worden, auch dann, wenn die Patienten keine Komorbiditäten hatten. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Trümper, dann Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Wenn Sie die Prozedur der autologen Transplantation per se ansprechen, die nach den Onkopedia-Leitlinien in der Rezidivsituation einsetzbar ist, sind 70 Jahre keine Grenze. Die Festlegung ist eine individuelle, die mit Komorbiditäten und nicht

mit dem chronologischen, sondern mit dem biologischen Alter zusammenhängt. Ich denke, in Köln wird es ähnlich sein, dass wir Patienten sicher bis zum Alter von 80 Jahren transplantiert haben. Wir haben erfolgreich sehr fitte Mitte 70-Jährige allogene transplantiert. Das sind natürlich Ausnahmen, aber 70 Jahre als strikte Grenze würde ich klinisch nicht setzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Trümper. – Herr Wörmann und dann Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte Frau Groß ganz vorsichtig bitten, das, was sie gerade gesagt hat, an den Medizinischen Dienst weiterzuleiten, weil wir uns leider schrecklich oft an dem kalendarischen Alter orientieren und immer darauf hinweisen, dass ein 67-jähriger Komorbider nicht geeignet ist. Der kritische Punkt an der autologen Transplantation ist die Hochdosistherapie, nicht die Transplantation. Wir müssen bei diesen Patienten eine myeloablative Therapie machen, und dafür müssen die Patienten geeignet sein. Das Sammeln von Stammzellen ist heute fast immer möglich, entweder sowieso oder mit Plerixafor, also mit entsprechender Stimulation. Die Sammlung der Stammzellen ist heute nicht mehr das kritische Thema. Entscheidend ist, ob die Patienten eine Hochdosistherapie überleben, also ohne kritische Morbidität aushalten und überleben. Das ist, wie Lorenz Trümper sagte, nicht wirklich am kalendarischen Alter festzumachen, sondern da nehmen wir es von uns aus in der Diskussion mit Ihnen immer auf uns, zu sagen: Dafür ist ein 72- oder sogar 80-Jähriger, der gerade aus der Schweiz vom Wandern zurückgekommen ist, durchaus geeignet, während mancher 65-Jährige von uns von vornherein dafür gar nicht aufgeklärt wird. Wir würden Wert darauf legen, dass wir das so biologisch orientiert machen wie in der Klinik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Professor Borchmann, haben Sie Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Nein, inhaltlich nichts Neues. Wenn man nur, um die Frage etwas anders zu beantworten, die 70 Jahre nimmt, obwohl wir das biologisch entscheiden müssen, das Kalendarische ist wirklich nicht das Entscheidende, aber dann ist das schon eine Grenze. Wenn man auf die Mengen von Patienten schaut, die wir nicht Hochdosis behandeln, dann ist das schon ein Alter, darüber sind es weniger, und darunter sind es viel mehr. Das ist keine völlig willkürliche Grenze, sondern die spiegelt schon in einer gewissen Hinsicht die Realität; das kann man nicht abstreiten. Aber es ist, wie schon gesagt: Wir transplantieren Ältere, die fit sind, und Jüngere, die nicht fit sind, nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, ist die Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, die Frage ist beantwortet, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Herrn Mejda von der FB Med und dann Frau Müller von der KBV. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielen Dank. – Unsere erste Frage richtet sich auch an die Kliniker. Welche Relevanz und Prävalenz sehen Sie bei B-Symptomen im vorliegenden Anwendungsgebiet? Danach haben wir noch Fragen an den pU. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Trümper.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Zu den B-Symptomen: Wir lehren das zwar immer noch wunderschön bei unseren Studierenden, das IMPP fragt das noch ab –, aber die B-Symptomatik ist ein so subjektives Kriterium, dass das, was wir heute in der Primärtherapie an biologischen Faktoren über die IPI hinaus haben, also genetische Faktoren, viel wichtiger ist. Aber: Tumormasse führt dazu, dass es dem Patienten schlechter geht. Dann kommen der Gewichtsverlust, die subfebrilen Temperaturen usw. dazu. Mit anderen Worten: Subjektives Kriterium fließt in unsere Beurteilung ein, ist aber sehr schwer zu bestimmen und auch nicht bretthart. Den Gewichtsverlust bei einem Patienten, der viele Chemotherapien hinter sich hat,

zu bewerten, ist sehr schwierig. Das kann auch eine Nebenwirkung vorangegangener Therapien sein, und ob das im Rezidiv tumorbedingt ist, ist sehr schwer einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Trümper. – Gibt es dazu Ergänzungsbedarf von anderen? – Nein, ich sehe Kopfschütteln. Dann geht es weiter. Herr Mejda, Sie hatten noch weitere Fragen.

Herr Mejda: Ja, vielen Dank. – Dann stellt sich die nächste Frage an den pU. Sie hatten im Rahmen der Stellungnahme ein neues Studienberichtsamendment eingereicht, das Sie aber explizit in der Stellungnahme nicht weiter thematisiert haben. Könnten Sie uns bitte erläutern, inwiefern dieser Studienbericht neue Daten gegenüber dem zur Nutzenbewertung herangezogenen Studienbericht vom März 2021 enthält und inwiefern Sie diese für relevant halten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe Frau Widner.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Vielen Dank für die Frage. – Sie haben recht, wir haben mit der Stellungnahme auf eine neue Version eines CSR-Addendums aufmerksam gemacht, das letztlich keine wirklich neuen Daten enthält. Es sind Daten zu dem gleichen Datenschnitt wiedergegeben, der der primäre Datenschnitt der im Dossier dargestellten Daten war. Wir haben trotzdem darauf aufmerksam gemacht, weil es sich letztlich um eine erweiterte statistische Analyse handelt. Das heißt, es sind zusätzliche Analysen hinzugekommen. Das ist eine detailliertere Auswertung, die auf Daten des gleichen Datenschnitts basiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielen Dank. – Wenn ich das richtig überschaue, sind das in erster Linie statistische Analysen, die die unterschiedlichen Datenschnitte zueinander in den Kontext setzen. Haben Sie dazu eine Ergänzung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Widner.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Keine Ergänzungen, ich würde es bestätigen, wie sie zusammengefasst wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Danke schön. – Sie haben im neuen Studienberichtsamendment Angaben zu wesentlichen Protokollverletzungen vorgelegt. Leider konnten wir keine eindeutige Definition der wesentlichen Protokollverletzungen identifizieren. Diese Angaben zeigen, dass beispielsweise 37 Prozent der Patientinnen und Patienten eine wesentliche Protokollverletzung hinsichtlich der Einverständniserklärung, 41 Prozent hinsichtlich der Studienmedikationsgabe und ganze 80 Prozent hinsichtlich Procedure or Test aufweisen. Können Sie uns diese Definition der wesentlichen Protokollverletzungen erläutern oder näherbringen? Was bedeutet es zum Beispiel, dass knapp 80 Prozent der Patientinnen und Patienten eine wesentliche Protokollverletzung hinsichtlich der Procedure or Tests aufweisen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Widner.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Auf diese Frage können wir Ihnen zumindest jetzt spontan keine Antwort bieten. Wenn Sie möchten, nehme ich die Frage gerne mit, und wir versuchen, Ihnen innerhalb der nächsten Tage eine Antwort zu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das waren Ihre Fragen, FB Med?

Herr Mejda: Das waren als Erstes unsere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Müller und Frau Holtkamp. Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Danke. – Es knüpft an das, was Herr Mejda eben gefragt hat. Die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Es gab viele Fragen der FB Med zur Protokollversion, Amendment, was war geplant, was war nicht geplant, was hat sich geändert usw. Das war für die Fachberatung Medizin nach dem Dossier in vielen Punkten nicht klar. Jetzt haben Sie diverse Klarstellungen zu den geplanten Analysen auf der Grundlage der unterschiedlichen Protokollversionen und Amendments nachgereicht. Dazu habe ich zwei Fragen. Die eine: Warum haben Sie diese detaillierteren Ausführungen erst mit der Stellungnahme vorgelegt? Es wäre unter Umständen einfacher gewesen, hätte es gleich zur Verfügung gestanden. Sehen Sie die Kritikpunkte, die die Fachberatung Medizin in dieser Hinsicht formuliert hat, durch das, was Sie nachgereicht haben, klarstellend, was das angeht, ausgeräumt? Es geht erst einmal darum, ob man die L-MIND-Studie überhaupt heranziehen kann. Das ist die Grundlage. Der zweite Schritt ist dann der indirekte Vergleich, die Frage nach Ähnlichkeiten, nach Propensity Score Matching usw. Aber das ist eigentlich eine Grundlage. Dazu hätte ich gerne eine Antwort von Ihnen. Es wäre schön, wenn das, was eben zum CSR ausgeführt wurde, in der Stellungnahme deutlicher hervorgetreten wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte vom pU antworten? – Frau Gau.

Frau Gau (Incyte Biosciences): Tatsächlich muss man vorausschicken, dass die L-MIND-Studie initial nicht als Zulassungsstudie geplant war, jedoch aufgrund der sehr guten Ergebnisse, was das Ansprechen angeht, dann zur Zulassung geführt hat. Darin liegen viele Probleme, viele Amendments begründet. Ja, wir denken, dass mit der Stellungnahme die Bedenken jetzt ausgeräumt werden konnten. Das wurde auch mit der EMA diskutiert. Die Amendments haben im Wesentlichen zusätzliche Analysen definiert. Sie waren zum Teil auch analysengenaue spezifiziert. Es hat sich aber bei den Analysen zu den primären und sekundären Endpunkten praktisch nichts getan, sodass die Ergebnisse belastbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gau. – Nachfrage Frau Müller, dann Frau Holtkamp, Patientenvertretung. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe keine Nachfrage, sondern eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Frau Dr. Müller: Soll ich die gleich noch stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie!

Frau Dr. Müller: Gut. – Frage an die DGHO und an die GLA: Wie beurteilen Sie aus klinischer Sicht die Nebenwirkungen unter Tafasitamab, auch im Vergleich zu den alternativen Therapieoptionen, unter anderem Polatuzumab, aber auch – ich weiß, es wird auch früher eingesetzt – der Car-T-Zellen vor dem Hintergrund der hohen Abbruchraten von fast 25 Prozent? Vielleicht vor dem Hintergrund noch ein paar Worte zu dem Stellenwert für Tafasitamab in der deutschen Versorgung. Es gibt eine laufende Studie – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich etwas falsch wiedergebe –, in der die Kombination von Tafasitamab mit Bendamustin untersucht wird. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen, auch in der rezidierten Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Borchmann, Sie haben sich als Erster bewegt. Wer sich bewegt, ist dran. Herr Trümper hat jetzt die Hand gehoben, und Herr Wörmann lächelt. Also: Borchmann, Trümper, Wörmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Ich hoffe, ich habe kein Echo, sonst würde ich noch umschalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, alles okay.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Okay. – Die Daten, die Sie zitiert haben, kann ich Ihnen aus der Klinik bestätigen. Nicht jeder Patient verträgt die Medikation ohne Nebenwirkungen. Andererseits – und das ist in diesem Zusammenhang viel wichtiger – ist das Nebenwirkungsprofil dieser Kombination deutlich anders als das der klassischen Polychemotherapien, zum Beispiel, wenn wir sagen R-GemOx ist ein Quasistandard in der Situation der Erstlinie und ist für viele Patienten deshalb auch besser geeignet. Das muss man ganz klar sagen. Man kann nicht allgemein pauschal sagen, es ist immer besser, aber es gibt einen relevanten Teil von Patienten, bei dem wir aufgrund des Nebenwirkungsprofils und im Gegensatz zu dem, was wir bis jetzt verfügbar haben, das wirklich besser einsetzen können. Deshalb habe ich initial gesagt, dass es eine Bereicherung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Borchmann. – Herr Trümper, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Trümper (DGHO): Ich habe nichts hinzuzufügen. Vergessen Sie bitte nicht: Wir haben es mit einem Kollektiv von älteren komorbiden Patienten zu tun. Therapieabbruch ist da ein nicht ungewöhnlicher Vorgang, der auch bei anderen Therapien auftritt. Noch eine Bemerkung zu Lenalidomid allein: Wir haben wirklich eine Reihe von Patienten in so einer Situation mit Lenalidomid, allein in der Off-Label natürlich, mit Genehmigung der Kassen usw., mit der Monotherapie behandelt; eine gute Medikation, wird aber auch wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Das ist so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Trümper. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich nur als Ergänzung: Das eine ist, dass die meiste Toxizität direkt eine hämatologische Toxizität ist. Das heißt, die Patienten werden mit Blutbildung überwacht und auch so, aber es kann auch ambulant durchgeführt werden. Der Vorteil für die Hämatologen konkret beim Lenalidomid ist, dass wir seit 20 Jahren Erfahrung durch das multiple Myelom haben. Es musste nicht neu eingeführt werden. Die Nebenwirkungen, die wir sehen, sind durchaus relevant. Es ist vor allem Fatigue. Das ist grundsätzlich Polyneuropathie, und es gibt hier ein Thromboserisiko, das mit Prophylaxe angegangen wird. Also, typisches Schema dafür ja, Toxizität. Wir nennen das dann managbar, beherrschbar, aber auch weil es ein sehr differenziertes Nebenwirkungsmanagement dafür gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Herr Manzke vom pharmazeutischen Unternehmer noch zur Bendamustin-Studie gemeldet. Bitte schön, Herr Manzke.

Herr Dr. Manzke (Incyte Biosciences): Frau Müller hatte nach der Bendamustin-Kombinationsstudie gefragt. Das ist eine verblindete Studie, die derzeit noch läuft. In der Studie wird Tafasitamab plus Bendamustin mit Bendamustin plus Rituximab verglichen. Aber wir können keine Daten vorlegen, weil die Studie für den Sponsor verblindet ist. Die Studie ist aber auch ein postautorial Commitment, dass wir für die Conditional marketing authorisation in Europa haben, und das wird dann beizeiten vorgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich hatte mich ursprünglich gemeldet, weil ich noch eine Nachfrage zu den B-Symptomen hatte, und dann hätte ich noch ein paar weitere Fragen. Also, erst einmal die Nachfrage: Ich hatte in den Stellungnahmen dazu wahrgenommen, dass es eigentlich sogar widersprüchliche Aussagen dazu gibt. Einerseits soll es charakteristisch sein, auf der anderen Seite ist es gerade beim DLBCL nicht so typisch. Können Sie diesen Widerspruch aufklären, gerade im Vergleich zu anderen Lymphomen wie Hodgkin-Lymphom?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich, Frau Holtkamp, würde ich Sie die Frage selbst beantworten lassen. Ich weiß aber, worauf Sie hinaus wollen, um das wirklich klarzustellen. Deshalb vielen Dank für die Frage. B-Symptomatik ist charakteristisch für das DLBCL. Aber zum Beispiel Phänomene wie Nachtschweiß oder so etwas haben ganz unterschiedliche Ursachen. Insofern ist es ein Phänomen, das wir erfassen, aber es ist nicht prädiktiv, was wir mit den Patienten machen. Es ist durchaus ein Parameter, um zu sehen, ob es den Patienten gut geht, ob sie ansprechen, unabhängig von Bildern. Ich glaube, das ist es, worauf Herr Trümper eben sehr deutlich hinweisen wollte. Ja, es ist charakteristisch, aber es ist nicht prädiktiv für das, was wir tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die beiden anderen nicken. – Frau Holtkamp, dann können Sie weiter fragen.

Frau Dr. Holtkamp: Dann hätte ich noch eine Frage zur Referenzpathologie. Das hatten Sie als DGHO kritisch diskutiert. Also, liegt es vor oder nicht, und wenn ja, wie wichtig ist das?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Frage möchte Herr Borchmann beantworten, weil von ihm der Kommentar in der Stellungnahme kam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Oh, der freut sich so richtig. Ich sehe das. Wenn Blicke töten könnten. – Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Ich weiß nicht, ob ich über alle Informationen verfüge. Ich hatte das auch so angemerkt. – Ich habe die Information nicht, ob die vorliegt, sage ich mal. Wenn ich davon ausgehe, dass sie nicht vorliegt – was ich aber nicht weiß –, das kann auch meine Lücke sein, dann ist die Antwort auf die Frage, dass sie in der Situation sehr wichtig ist, weil wir bei sehr späten Rezidiven die Abgrenzung von den, sage ich mal, höhergradigen folliculären Lymphomen haben, die in der Primärpathologie – da geht es um WHO Grad IIIA oder Grad IIIB, ist das noch indolentes Lymphom, ist das ein aggressives Lymphom – schwierig ist und wo eine Referenz helfen kann, Klarheit herzustellen. Gerade wenn man Patienten mit einem Rezidiv drei Jahre nach der Erstlinientherapie hat, was für ein aggressives diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom wirklich untypisch ist, dann ist das ein Wissen, das man gerne hätte, aber vielleicht liegt das vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Mejda von der FB Med.

Herr Mejda: Pardon, nicht direkt dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, okay. – Dann Frau Holtkamp, oder möchte jemand vom pharmazeutischen Unternehmer etwas dazu anmerken? – Herr Dr. Manzke. – Herr Manzke, vielleicht können Sie auch gleich die Zwischenfrage von Frau Müller mit beantworten, wann die Benda-Studie etwa zeitlich einzuordnen wäre. Bitte schön.

Herr Dr. Manzke (Incyte Biosciences): Das kann ich gerne tun. – Ich habe die Frage nach der Referenzpathologie so verstanden: In der L-MIND-Studie ist Referenzpathologie durchgeführt worden, es gab eine zentrale Pathologie, die die Proben noch mal angesehen hat. Es gab eine recht gute Übereinstimmung, und mögliche Abweichungen gibt es im Wesentlichen aufgrund technischer Probleme, dass die eingesandte Probe nicht gut zu analysieren war. Wenn ich es richtig erinnere, waren es 70 der 80 Patienten, die bestätigt werden konnten. Das ist eigentlich eine ganz gute Korrelation.

Zur Frage mit der Bendamustin-Studie: Der primäre Endpunkt in der Studie ist progressionsfreies Überleben. Die Primäranalyse wird stattfinden, wenn dieser Zeitpunkt erreicht ist, wenn genug PFS- Events vorliegen. Soweit ich weiß, ist das für Ende dieses Jahres, Mitte nächsten Jahres geplant. Aber das kann sich natürlich verzögern oder beschleunigen, je nachdem, wie die Events dann eintreffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann haben wir jetzt Herrn Mejda von der FB Med. – Entschuldigung, Frau Holtkamp, waren Sie durch?

Frau Dr. Holtkamp: Nein, noch nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann sind Sie wieder dran.

Frau Dr. Holtkamp: Ich wollte noch den Bereich Lebensqualität ansprechen. Dazu gibt es in dieser relativ frühen Studie noch keine Daten. Können Sie vielleicht trotzdem etwas dazu sagen, wie Sie das rein empirisch einschätzen, gerade vor dem Hintergrund des doch ausgeprägten Nebenwirkungsprofils?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer von den Klinikern kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, dann als Zweiter Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, gerade in dieser Situation, in der wir zumindest formal von einem nicht kurativen, also letztlich palliativen Vorgehen ausgehen, ist die Abwägung von Nutzen gegen Schaden kritisch, und da hat die vom Patienten erlebte Lebensqualität eine hohe Bedeutung. Wir sehen, dass das in Phase-I/II-Studien schwierig ist, wenn sie auch primär nicht für eine Zulassung vorgesehen sind, trotzdem die Einschätzung auch im intraindividuellen Vergleich, also: Wie verändert sich meine Lebensqualität im Verlauf einer solchen Therapie? ist für uns schon ein wichtiger Parameter. Klinisch erleben wir das unter dem Präparat, aber eine Objektivierung wäre hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GLA): Das Wichtigste ist, dass die Objektivierung hilfreich ist. Aus der klinischen Erfahrung, um die Frage praktisch zu beantworten: Herr Wörmann hat vorhin gesagt, wir haben mit den die Nebenwirkungen bestimmenden Medikamenten, mit dem Lenalidomid, wirklich sehr umfangreiche Erfahrungen. Das ist relativ gut zu handhaben. Das heißt nicht, dass es keine Nebenwirkungen hat, aber wir haben Erfahrung mit der Handhabung dieser Nebenwirkungen. Die ambulante Durchführung dieser Therapie ist in dem Setting, gerade wenn wir über eine palliative Therapiestrategie sprechen, das Entscheidende, dass man das ambulant sicher machen kann. Das ist auf jeden Fall gewährleistet. Ich habe nicht unendlich viele Patienten, aber schon viele Patienten behandelt. Bei denen, wo das ambulant machbar ist, ist das ohne Beeinträchtigung durch die Therapie. Da steht die Krankheit sicher im Vordergrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Mejda, bitte.

Herr Mejda: Besten Dank. – Wir haben noch eine Frage an den pU, weil das bisher nicht thematisiert wurde. Sie hatten uns in der Stellungnahme mehrere Daten nachgereicht, die sich teilweise leider widersprechen. Deshalb haben wir diesbezüglich eine Nachfrage zur primären Refraktärität. Sie hatten bezüglich des Einschlusses von 15 Patientinnen und Patienten mit einer primären Refraktärität in der Stellungnahme eingangs unsere Annahme bestätigt – auf Seite 40 war das übrigens in der Stellungnahme –, dass deren Einschluss auf die Änderung der Definition zur primären Refraktärität durch Protokollversion 5 zurückging. Es wird in der Stellungnahme jedoch weiter ausgeführt, dass unter Protokollversion 5 bis 7 zehn primär refraktäre Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden sein sollen, also unter jenen Protokollversionen, bei denen schon eine Änderung der Definition stattgefunden hat. Können Sie uns dazu bitte die Hintergründe erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Flach hat sich ohnehin gemeldet. Herr Flach, Sie hatten sich auch zur QOL-Safety gemeldet. Bitte schön, Herr Flach.

Herr Dr. Flach (Incyte Biosciences): Vielleicht ziehe ich das mit der primären Refraktärität vor. Es sind aufgrund dieser Protokolländerung 15 Patienten eingeschlossen worden, die primär refraktär waren. Es war initial so definiert, dass die Patienten, um primär refraktär zu sein, innerhalb der Primärtherapie refraktär waren und dann bis drei Monate nach dieser Therapie. Es ist vom PEI und der FDA darauf hingewirkt worden, das an den internationalen Standard der NCCN-Guidelines anzupassen und diese Definition auf sechs Monate auszuweiten.

Zwischen der Protokollversion, die initial Bedeutung hatte, und der Protokollversion, die nach drei Monaten in Kraft getreten ist, sind 15 Patienten zwischen drei und sechs Monaten nach der Primärtherapie refraktär geworden, und dementsprechend sind sie als primär refraktär eingestuft worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht noch zu dem QOL.

Herr Dr. Flach (Incyte Biosciences): Dazu wollte ich noch sagen: Es ist schon von den Experten angesprochen worden, dass das Nebenwirkungsprofil sehr stark von dem Lenalidomid geprägt ist, hämatologische Nebenwirkungen. Wenn man sich die Daten zur Monotherapie anschaut, sieht man sehr schön, dass diese Ratio Events per Patient year of Exposure, deutlich nach unten geht, gerade für die hämatologischen Nebenwirkungen. Das ist in der kürzlich veröffentlichten Publikation zu den Dreijahresdaten sehr schön dargestellt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Flach. – Herr Mejda, ist die Frage beantwortet?

Herr Mejda: Leider nicht. Wir hatten das schon von der Änderung der Definition nachvollzogen, allerdings haben Sie die mit Protokollversion 5 geändert, und Sie haben gerade ausgeführt, dass in der Zwischenzeit 15 Personen eingeschlossen wurden. In der Stellungnahme schreiben Sie allerdings, dass unter Protokollversion 5 bis 7 zehn Patientinnen und Patienten mit dieser primären Refraktärität eingeschlossen worden sein sollen. Da stellt sich die Frage, was korrekt ist. Haben Sie 15 Personen unter Protokollversion 4 eingeschlossen, oder haben Sie 5 Personen unter Protokollversion 4 und 10 Personen unter Protokollversion 5 bis 7 mit jenen Charakteristika eingeschlossen? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Widner.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Auch das ist ein Punkt, den wir gerne mitnehmen würden. Wir würden es nachschlagen und mit einer Antwort auf Sie zukommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen?

Herr Mejda: Unsererseits nicht, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bei den Bänken sehe ich auch nichts mehr, PatV auch nichts mehr, Frau Holtkamp? – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Gerade weil das jetzt mit dem Lenalidomid so herausgearbeitet wurde: Die Fachgesellschaft hatte auch kritisch diskutiert, ob nicht vielleicht die Dosierung zu hoch ist. Gibt es im Studienprogramm weitere Ideen, wie man das vielleicht optimieren könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Herr Manzke.

Herr Dr. Manzke (Incyte Biosciences): Vielen Dank. – Es ist richtig, dass Lenalidomid in der L-MIND-Studie mit 20 mg an der oberen Grenze dosiert wurde. Es gibt viele Patienten, die dann eine Dosisreduktion hatten und mit dieser Dosisreduktion gut gefahren sind. Ich denke, da gibt es verschiedene Ansätze. Es ist eine globale Studie, und global muss man sagen, es gibt, denke ich, viele Prüfärzte, viele Verschreiber, die eher hoch anfangen und dann reduzieren, anstatt zu niedrig anzufangen und später zu eskalieren. Das sind verschiedene Schulen. Es ist in der L-MIND-Studie so gemacht worden, wie es gemacht worden ist, abgesehen von den Patienten, die sowieso eine renale Minderfunktion hatten und auf der niedrigeren Dosierung angefangen haben. Aber generell ist das Profil so eingesetzt worden. Mit den neueren Studien – es gibt noch diese Erstlinien- DiabeCell-Studie, die gerade angelaufen ist, in die Patienten eingeschlossen werden. Auch da wird relativ hoch angefangen. Der Hintergrund ist sicherlich, den Synergismus bei den Patienten maximal auszunutzen, bei denen das machbar ist. Zur Erinnerung: Lenalidomid ist in der Kombination mit drin, weil es den Effektorzellpol für Tafasitamab erhöht, insbesondere die NK-Zellen steigen dann an. Dadurch gibt es nach den

präklinischen Daten, wie gesagt, einen erhöhten Effektorzellpool, der die Lymphomzellen angreifen kann. Um das zu gewährleisten, wird mit einer höheren Dosierung angefangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller dazu.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Da wollte ich jetzt nachhaken, weil Sie gesagt haben, dass durch Lenalidomid auch die natural killer cells erhöht werden, und darüber wirkt sozusagen Tafasitamab indirekt. Wie ist das bei der Kombination mit Bendamustin, die Sie in dieser Situation auch untersuchen? Warum untersuchen Sie zwei verschiedene Kombinationen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Manzke.

Herr Dr. Manzke (Incyte Biosciences): Die BE-MIND-Studie – das ist die Lenalidomid-Bendamustin-Kombination – hat schon vor einigen Jahren angefangen, zu rekrutieren und ist nicht auf der gleichen klinischen Rationale aufgebaut. Da geht es eher um die Synergie mit einer Chemotherapie. Bendamustin/Rituximab ist eine Standardtherapie in dieser Indikation, um das zu vergleichen. Aber wie gesagt, das derzeitige Label basiert auf der Lenalidomid-Kombination und hat vom Mechanismus des Mode of Action einen etwas anderen Hintergrund. Aber es ist richtig, dass die BE-MIND-Studie kein Lenalidomid enthielt

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann schaue ich mal. Keine weiteren Fragen. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht zusammenzufassen, was relevant ist. Machen Sie das wieder, Frau Widner?

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Ja, das mache ich gern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, dann haben sie das Wort.

Frau Dr. Widner-Andrä (Incyte Biosciences): Vielen Dank für die angeregte Diskussion, für Ihre Fragen und Anmerkungen. – Was ich am Ende dieser mündlichen Anhörung noch einmal in den Fokus rücken möchte, ist das Folgende: Tafasitamab bietet vielen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine langfristige Kontrolle und Stabilisierung eines fortgeschrittenen Krankheitsgeschehens und damit einhergehend ein langes Überleben bei einem vergleichsweise wenig belastenden Nebenwirkungsprofil. Letzteres gilt insbesondere für die basale Tafasitamab nach Monotherapie. Solange für die, wie wir heute mehrfach gehört haben, sehr heterogene Patientenpopulation der primär refraktären und elapsierten DLBCL-Patientinnen und -Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, keine potenziell kurative Therapieoption zur Verfügung steht, ist das das Maximum, das ein Arzneimittel anbieten kann. – Das wäre es von unserer Seite gewesen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Widner, herzlichen Dank an alle, die sich an dieser Diskussion beteiligt haben, insbesondere an unsere drei Kliniker und die Fragestellerinnen und Fragesteller. Wir werden das zu gewichten haben, was heute besprochen worden ist. Sie haben noch zwei Hausaufgaben, wo Sie uns kurzfristig Daten liefern oder Auskünfte geben wollen. Darum bitte ich bis spätestens Ende der Woche. Ich beende diese Anhörung an dieser Stelle, wünsche Ihnen einen schönen Resttag. – Wir machen als Arzneimittel-Unterausschuss in einer Minute mit Roxadustat weiter, damit wir heute durch unser Pensum kommen. Ganz herzlichen Dank und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:01 Uhr

2. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von Incyte Biosciences Germany GmbH

Nachreichung von Daten bzw. Klarstellung offen gebliebener Fragen im Nachgang zur mündlichen Anhörung am 24. Januar 2022

Datum	28. Januar 2022
Stellungnahme zu	Tafasitamab/MINJUVI®
Stellungnahme von	<i>Incyte Biosciences Germany GmbH</i> <i>Perchtinger Straße 8 - 10, 81379 München</i>

Nachreichung von Daten bzw. Klarstellung offen gebliebener Fragen im Nachgang zur mündlichen Anhörung am 24. Januar 2022

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nachfrage 1 G-BA <i>„Eine Klarstellung zu den Protokollverletzungen (Tabelle 8) im neuen mit der Stellungnahme eingereichten CSR-Amendement, einschließlich eindeutiger Definitionen der wesentlichen Protokollverletzungen.“</i> A. Antwort 1 Incyte Biosciences Germany GmbH Der mit dem Dossier eingereichte CSR Addendum 3 (Version 1) enthält keine detaillierten Angaben zu Protokollverletzungen. Das mit der Stellungnahme eingereichte CSR-Amendement (konkret CSR Addendum 3 Version 2) enthält unter anderem zusätzlich konkrete Angaben zu Protokollverletzungen. In der Studie L-MIND wurden Protokollverletzungen als wesentlich eingestuft, wenn sie einen signifikanten Einfluss auf die Vollständigkeit, Korrektheit und/oder Belastbarkeit der Studiendaten aufweisen könnten oder auf signifikante Art und Weise die Rechte, Sicherheit oder das Wohlbefinden der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten beeinträchtigen könnten. Alle wesentlichen und unwesentlichen Protokollverletzungen wurden nach den folgenden Kategorien klassifiziert: • Unerlaubte Begleitmedikation • Aufklärungsbogen • Fehlende Konformität mit Einschlusskriterien	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Laboruntersuchung • Vorgehensweise oder Untersuchung • Studienmedikation und Behandlung • Visiten und Auswertung • Andere Die Auswertung wesentlicher Protokollverletzungen erfolgte vor Datenbankschluss. Aus den im ursprünglichen CSR (Primäranalyse, Datenschnitt 30.11.2018) festgestellten wesentlichen Protokollverletzungen und dem mit der Stellungnahme eingereichten CSR Addendum 3 (Version 2, Datenschnitt 30.10.2020) ergibt sich eine Differenz aus 27 zusätzlich festgestellten wesentlichen Protokollverletzungen. Die im CSR Addendum 3 (Version 2) am häufigsten festgestellte wesentliche Protokollverletzung ist der Kategorie „Vorgehensweise oder Untersuchung“ (bei 79% aller Studienteilnehmer) zuzuordnen, gefolgt von „Studienmedikation und Behandlung“ (gleich auf mit „Andere“ bei 40,7% aller Studienteilnehmer), „Laboruntersuchung“ (bei 39,5% aller Studienteilnehmer) und „Aufklärungsbogen“ (bei 37% aller Studienteilnehmer). Begebenheiten, die der Kategorie „Vorgehensweise oder Untersuchung“ zugeordnet werden, sind divers. Dazu zählt beispielsweise das Fehlen des Lenalidomid Beipackzettels im Aufklärungsbogen. Vorkommnisse der Kategorie „Studienmedikation und Behandlung“ beziehen sich ausschließlich auf eine Zeitspanne von unter 60 Minuten	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zwischen Herstellung und Infusion der Infusionslösung. Hierfür ist eine Wartezeit von mindestens 60 Minuten vorgesehen. Protokollverletzungen der Kategorie „Laboruntersuchung“ sind divers, betreffen jedoch meist geringfügige Abweichungen im zeitlichen Ablauf der Laboruntersuchungen. Protokollverletzungen der Kategorie „Aufklärungsbogen“ beziehen sich beinahe ausschließlich auf die Verwendung einer nicht aktuellen Version der schriftlichen Einwilligungserklärung. Insgesamt erfolgte die Kategorisierung der festgestellten wesentlichen Protokollabweichungen sehr strikt. Zahlreiche der oben genannten Protokollabweichungen, wie beispielsweise Abweichungen in der Zeitspanne zwischen Herstellung und Verabreichung einer Infusionslösung, geringfügige zeitliche Abweichungen bei der Durchführung von Laboruntersuchungen oder die Verwendung eines nicht aktuellen Aufklärungsbogens, könnten als nicht wesentliche Protokollverletzung betrachtet werden. Nachfrage 2 G-BA <i>„Eine Klarstellung bezüglich des Einschlusses von Patientinnen und Patienten mit primärer Refraktärität, vor dem Hintergrund, dass entsprechend der Stellungnahme 10 Patientinnen und Patienten erst nach der Änderung der Definition zur primären Refraktärität durch Protokollversion 5 eingeschlossen wurden, obwohl gleichzeitig in der Stellungnahme bestätigt wurde, dass der Einschluss aller 15 Patientinnen und Patienten mit einer primären Refraktärität auf die Änderung der Definition zur primären Refraktärität durch Protokollversion</i>	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>5 zurückgeht und demnach keine weiteren Einschlüsse nach dieser Änderung durch Protokollversion 5 zu erwarten wären.“</i> Antwort 2 Incyte Biosciences Germany GmbH Wie in der Stellungnahme vom 5. Januar 2022 mitgeteilt, wurden insgesamt 15 primär refraktäre Patientinnen und Patienten in die Studie L-MIND eingeschlossen, wobei fünf primär refraktäre Patientinnen und Patienten unter der Protokollversion 4 und 10 primär refraktäre Patientinnen und Patienten unter den Protokollversionen 5 bis 7 in die Studie eingeschlossen wurden. Die Definition der primären Refraktärität hat sich, ebenfalls wie in der Stellungnahme dargestellt, zwischen den Protokollversionen 4 und 5 dahingehend geändert, dass bis einschließlich Protokollversion 4 Patientinnen und Patienten, die während der ersten 3 Monate nach Abschluss einer Erstlinien-Therapie ein Rezidiv erlitten, als primär refraktär eingestuft wurden. Ab Protokollversion 5 wurde die Definition aus den in der Stellungnahme aufgeführten Gründen auf 6 Monate erweitert. Es ist demnach korrekt, dass 5 primär refraktäre Patientinnen und Patienten vor und 10 nach der Änderung der Definition der primären Refraktärität in die Studie eingeschlossen wurden. Von den 5 während der Gültigkeit der Protokollversion 4 eingeschlossenen primär refraktären Patientinnen und Patienten waren 4 Patientinnen und Patienten nach damals gültiger Definition von primärer Refraktärität nicht als primär refraktäre Patientinnen und Patienten einzustufen, weil sie innerhalb des vierten bis einschließlich sechsten Monats nach Abschluss der Erstlinien-Therapie rezidiert sind. Der Einschluss dieser 4 Patientinnen und Patienten stellte zum Zeitpunkt ihres Einschlusses keine Protokollverletzung dar. Der verbleibende unter	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Protokollversion 4 eingeschlossene Patient rezidierte vor Ablauf der ersten 3 Monate nach Erstlinien-Therapie und ist deshalb auch nach initialer Definition der primären Refraktärität als primär refraktärer Patient anzusehen. Der Einschluss dieses Patienten ist demnach unabhängig vom Zeitpunkt als Protokollverletzung einzustufen. Von den 10 Patientinnen und Patienten, die während der Gültigkeit der Protokollversionen 5 bis 7 und somit nach Definitionsänderung der primären Refraktärität in die Studie eingeschlossen wurden, sind 9 innerhalb der Monate 4 bis einschließlich 6 nach Abschluss der Erstlinien-Therapie rezidiert. Auch in dieser Gruppe der während Gültigkeit der Protokollversionen 5 bis 7 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten befindet sich ein Patient, der innerhalb der ersten 3 Monate nach Abschluss der Erstlinien-Therapie rezidierte. Dieser Einschluss ist unabhängig vom Zeitpunkt als Protokollverletzung zu werten. Von den insgesamt 15 primär refraktären Patientinnen und Patienten stellte somit der Einschluss von 11 dieser Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt ihres Einschlusses in die Studie eine Protokollverletzung dar. Die verbleibenden 4 Patientinnen und Patienten sind aufgrund der zwischen den Protokollversionen 4 und 5 vorgenommenen Definitionsänderung der primären Refraktärität letztlich auch als primär refraktäre Patientinnen und Patienten anzusehen. Wie in der Stellungnahme dargestellt, haben auch primär refraktäre Patientinnen und Patienten von der Therapie mit Tafasitamab profitiert. Aufgrund des Ansprechens auf die Studientherapie wurden, im Einvernehmen mit den entsprechenden Prüfarzten, die entsprechenden Patientinnen und Patienten in der Studie belassen und die Studienbehandlung fortgeführt.	

Stellungnehmer: Incyte Biosciences Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Darüberhinaus war die beobachtete Ansprechrate dieser Subpopulation an Patientinnen und Patienten, die ein erhöhtes Risiko und eine schlechtere Prognose haben, konsistent mit der Gesamt-Studienpopulation. Dies unterstreicht, dass die Studienergebnisse auch für Patientinnen und Patienten mit einem höheren Krankheitsrisiko positiv sind. Quellenangaben Es wurden die Literaturquellen 24, 27 und 37 des mit der Stellungnahme am 5. Januar 2022 eingereichten Literaturverzeichnisses genutzt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis