

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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

Datum der Veröffentlichung: 15. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	8
1 Fragestellung.....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	12
2.3 Endpunkte.....	20
2.3.1 Mortalität.....	21
2.3.2 Morbidität.....	22
2.3.3 Lebensqualität	27
2.3.4 Sicherheit	28
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	30
2.4 Statistische Methoden	33
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	34
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	35
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	35
3.2 Mortalität	41
3.3 Morbidität	44
3.3.1 B-Symptomatik	44
3.4 Lebensqualität	44
3.5 Sicherheit.....	45
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	51
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tafasitamab	51
4.2 Design und Methodik der Studie	52
4.2.1 L-MIND	52
4.2.2 RE-MIND (externe Kontrollstudie, indirekter Vergleich)	54
4.2.3 RE-MIND2 (externe Kontrollstudie, indirekter Vergleich)	56
4.3 Mortalität	57
4.4 Morbidität	58
4.5 Lebensqualität	58
4.6 Sicherheit.....	59
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	62
Referenzen	64
Anhang	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie L-MIND	12
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie L-MIND	17
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention der Studie L-MIND gemäß Protokollversion 6	19
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	21
Tabelle 6:	Kriterien zum Tumoransprechen (gemäß Cheson et al., 2007)	22
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte sowie der in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten CR in der Studie L-MIND	31
Tabelle 8:	Allgemeine Angaben; Studie L-MIND, Sicherheitspopulation (Datenschnitt 30.10.2020).....	35
Tabelle 9:	Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline, Sicherheitspopulation (Datenschnitt 30.10.2020).....	38
Tabelle 10:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie L-MIND, Sicherheitspopulation (Datenschnitt 30.10.2020).....	40
Tabelle 11:	Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, FAS-Population).....	41
Tabelle 12:	Ergebnisse zur Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens von Patientinnen und Patienten mit zentral bestätigter DLBCL zu Baseline in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020).....	42
Tabelle 13:	Ergebnisse zur Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens nach IPI Score der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, FAS-Population).....	43
Tabelle 14:	Ergebnisse zur B-Symptomatik in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, FAS-Population).....	44
Tabelle 15:	Zusammenfassung der UE in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, Sicherheitspopulation)	45
Tabelle 16:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, Sicherheitspopulation).....	46
Tabelle 17:	UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in der L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, Sicherheitspopulation)	47
Tabelle 18:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in der L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, Sicherheitspopulation).....	48
Tabelle 19:	UE von besonderem Interesse (AESI) in der L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, Sicherheitspopulation)	49
Tabelle 20:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie L-MIND.....	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign der Studie L-MIND	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, FAS-Population)	41
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve zur Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens nach IPI Score der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, FAS-Population)	43
Abbildung 4: Forest-Plot zu Subgruppenanalysen	71

Abkürzungsverzeichnis

AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
ALT	Alanin-Transaminase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CMQ	Customized MedDRA Queries
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CR	Komplettremission
CT	Computertomographie
C. I.	Konfidenzintervall
DCR	Erkrankungskontrollrate
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DoR	Dauer des Ansprechens
EAP	Early Access Program
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EoT	Behandlungsende
EoTV	Untersuchung zum Behandlungsende
EPAR	European Public Assessment Report
F	Vollständige körperliche Untersuchung
FAS	Full Analysis Set
FU	Follow-up
FU-30	Untersuchung zur Sicherheitsnachbeobachtung 30 Tage nach EoT
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal Center B-Cell
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDC	Hochdosis-Chemotherapie
IH/HR	Intermediate-High Risk and High Risk (intermediär-hohes und hohes Risiko)
IPI	International Prognostic Index

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
IRR	infusionsbedingte Reaktionen
ITT	Intention to treat
IV	Intravenös
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
k. A.	keine Angabe/n
L	Eingeschränkte körperliche Untersuchung
LDH	Laktatdehydrogenase
LEN	Lenalidomid
L/LIR	Low Risk and Low-Intermediate Risk (niedriges und niedriges-intermediäres Risiko)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MOR00208	Tafasitamab
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NB	Nutzenbewertung
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert
NR	Nicht erreicht
n. e.	Nicht schätzbar
ORR	Objektive Ansprechrates
OS	Gesamtüberleben
PD	Rezidiv oder Progress
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab (R), Cyclophosphamid (C), Hydroxydoxorubicin (H), Vincristin (O), Predniso[lo]n (P)
REAL	Revised European-American Lymphoma (Klassifikation)

R/R	rezidivierend/refraktär
SAF	Sicherheitspopulation
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
T	Tag/e
TNM	Tumor/Knoten/Metastase
TTNT	Zeit bis zur nächsten Therapielinie
TTP	Zeit bis zur Progression
TTR	Zeit bis zum Ansprechen
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Obergrenze des Normalwerts
UV	Außerplanmäßige Untersuchung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

Hintergrund

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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (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 1. Halbs. 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 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).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tafasitamab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tafasitamab in seiner Sitzung am 07. Dezember 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 01. September 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Dezember 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Tafasitamab (Minjuvi®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [4]:

- 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.

Tafasitamab wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid, gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 12 µg/kg.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für NB	Ausschlussgrund
<i>Studien zu Tafasitamab</i>				
L-MIND (MOR208C203) ^{1) 2)}	Ja	Ja	Ja	
EAP (MOR208N001) ³⁾	Ja ⁴⁾	Nein	Nein	Keine Ergebnisberichte vorliegend
MOR208C201 ^{5) 6)}	Nein	Nein	Nein	- Keine Ergebnisberichte vorliegend - Zulassungsfremde Patientenpopulation (ASZT nicht ausgeschlossen; partiell andere B-Zell-Lymphome)
B-MIND (MOR208C204) ⁷⁾	Ja ⁸⁾	Nein	Nein	- Keine Ergebnisberichte vorliegend - Zulassungsfremde Intervention: Tafasitamab + Bendamustin
frontMIND (MOR208C310) ⁹⁾	Ja ⁸⁾	Nein	Nein	- Keine Ergebnisberichte vorliegend - Zulassungsfremde Patientenpopulation (Erstlinie) - Zulassungsfremde Intervention: Tafasitamab + Lenalidomid + R-CHOP
GOAL II ¹⁰⁾	Ja ⁸⁾	Nein	Nein	- Keine Ergebnisberichte vorliegend - Zulassungsfremde Intervention: Rituximab-Gemcitabin- Oxaliplatin + Tafasitamab - Partiell zulassungsfremde Patientenpopulation (andere B-Zell-Lymphome)

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für NB	Ausschlussgrund
<i>Studien zu externen Kontrollen</i>				
RE-MIND (MOR208C206) ^{11) 12)}	Ja	Nein	Nein	• Therapiezeitraum unbekannt • Ähnlichkeit der Population nicht ausreichend bzw. nicht abschließend bewertbar
RE-MIND2 (MOR208C213) ¹³⁾	Ja	Ja	Nein	• Ähnlichkeit der Population nicht ausreichend bzw. nicht abschließend bewertbar

¹¹⁾ Laufende multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Lenalidomid kombiniert mit Tafasitamab (MOR00208) bei Patientinnen und Patienten mit R/R DLBCL. Das geschätzte Studienende ist im November 2022 [33].

¹²⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [3]

¹³⁾ Abgeschlossenes Early Access Program (Härtefallprogramm), das Patientinnen und Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine ASZT infrage kamen, den frühen Zugang zur Behandlung mit Tafasitamab (MOR00208) und Lenalidomid ermöglichen sollte [7]

⁴⁾ Als Unterlagen des – durch Zulassung von Tafasitamab – frühzeitig abgeschlossenen Härtefallprogramms liegen ausschließlich Protokolle vor.

⁵⁾ Laufende multizentrische, offene, einarmige Phase-IIa-Studie von Tafasitamab (MOR00208), einem FC-optimierten Anti-CD19-Antikörper, bei Patientinnen und Patienten mit R/R Non-Hodgkin-Lymphom [32]

⁶⁾ Die Studie MOR208C201 wurde gemäß EPAR supportiv zur Zulassung herangezogen [3].

⁷⁾ Laufende multizentrische, randomisierte Phase-II/III-Studie von Tafasitamab (MOR00208) mit Bendamustin gegenüber Rituximab mit Bendamustin bei Patientinnen und Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie und ASZT infrage kommen [35]

⁸⁾ Als Unterlagen der noch laufenden Studie liegen bisher ausschließlich Protokolle vor.

⁹⁾ Laufende multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab mit Lenalidomid und R-CHOP gegenüber R-CHOP bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, bisher unbehandeltem, hoch-intermediärem und Hochrisiko-DLBCL [34]

¹⁰⁾ Laufende prospektive, multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie zur Untersuchung von Rituximab-Gemcitabin-Oxaliplatin mit oder ohne Tafasitamab (MOR00208) bei Patientinnen und Patienten mit R/R aggressivem Lymphom [44]

¹¹⁾ Abgeschlossene, retrospektive, Beobachtungsstudie von Lenalidomid-Monotherapie bei R/R DLBCL zur Erstellung einer historischen Kontrolle für die Studie L-MIND [8]

¹²⁾ Die Studie RE-MIND wurde im EPAR explorativ dargestellt. [3]

¹³⁾ Abgeschlossene retrospektive Beobachtungsstudie von systemischen Therapien für R/R DLBCL zum Vergleich der Ergebnisse mit jenen von Tafasitamab und Lenalidomid in der Studie L-MIND [12]

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EAP: Early Access Program; EPAR: European Public Assessment Report; NB: Nutzenbewertung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R/R: rezidivierend/refraktär; R-CHOP: Rituximab (R), Cyclophosphamid (C), Hydroxydoxorubicin (H), Vincristin (O), Predniso[lo]n (P)

Zur Zulassung von Tafasitamab wurde von der EMA die Studie L-MIND herangezogen. Darüber hinaus legte der pU für die Zulassung einen indirekten Vergleich der Studien L-MIND und RE-MIND vor, dessen Ergebnisse im EPAR explorativ dargestellt sind. Für die Nutzenbewertung wurde ein weiterer indirekter Vergleich zur externen Kontrollpopulation RE-MIND2 erstellt und eingereicht. Beide indirekten Vergleiche zwischen L-MIND und RE-MIND bzw. RE-MIND2 werden aufgrund mangelnder bzw. Unsicherheiten in der Ähnlichkeit der Populationen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel RE-MIND (externe Kontrollstudie, indirekter Vergleich) 4.2.2 und 4.2.3).

Zur Nutzenbewertung für Tafasitamab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Tafasitamab [5]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3,4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie L-MIND (MOR208C203):
 - o Studienberichte und Ergebnisdarstellungen:
 - Studienbericht inklusive Addendum 3.0 [17,18,19,20]
 - Primärtabellen und -abbildungen der Interimsanalyse mit Datenschnitt 30.11.2020 IA Analysis Figures - Overall [21], IA Analysis Tables - Overall [23], IA Analysis Tables - Adhoc [22]
 - o Studienprotokoll Version 6 [16]
 - o Statistischer Analyseplan (SAP) Version 1 und Version 2.0, inkl. Addenda 1.0–6.0 [24,25,26,27,28,29,30,31]
 - o Independent Review Charter Version 1.0–5.0 [36,37,38,39,40]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Tafasitamab basieren auf der Zulassungsstudie L-MIND (MOR208C203), welche im Folgenden L-MIND genannt wird. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert. Die Angaben basieren auf Protokollversion 6 (23. Oktober 2017). Diesbezügliche Einzelheiten sind dem Kapitel 2.2 Protokolländerungen zu entnehmen.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie L-MIND

Charakteris- tikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Die Studie L-MIND ist eine laufende multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Lenalidomid kombiniert mit Tafasitamab (MOR00208) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die entweder rezidiert nach oder refraktär gegenüber ein bis drei vorherigen systemischen DLBCL-Therapien sind und die nicht für eine hochdosierte Chemotherapie mit anschließender ASZT infrage kommen. Eine vorherige Therapielinie muss eine Anti-CD20-Therapie (bspw. Rituximab) umfassen. Die Studie gliedert sich in zwei sequentielle Abschnitte: • Abschnitt 1 (Sicherheitsüberprüfung) (N = 6) am Tag 22 von Zyklus 1 • Anschließend erfolgte der Einschluss der Patientinnen und Patienten in den Abschnitt 2 Patientinnen und Patienten, die am Studienabschnitt 1 teilgenommen haben, setzten die Studie protokollgemäß fort. Tafasitamab (12 mg/kg) und Lenalidomid (Anfangsdosis 25 mg) sollen für bis zu 12 Zyklen (mit je 28 Tagen) in Kombination verabreicht werden, gefolgt von einer Monotherapie mit Tafasitamab bis zum Progress bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer stabilen Erkrankung oder über einen Progress hinaus gemäß Risiko-Nutzeinschätzung des Prüfpersonals (für Einzelheiten siehe Tabelle 4). Der Behandlungs- und Untersuchungsablauf ist in Abbildung 1 dargestellt.
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Alter > 18 Jahre ¹⁾

Charakteris- tikum	Beschreibung
	• Histologisch bestätigte Diagnose von DLBCL nicht anderweitig spezifiziert (NOS); T-Zell/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom; Epstein-Barr-Virus positives DLBCL älterer Menschen, follikuläres Lymphom des Grades 3b, Komposit-Lymphom mit einer DLBCL-Komponente mit anschließendem DLBCL-Rezidiv, gemäß der Revidierten Klassifikation der European American Lymphoma/World Health Organization (REAL/WHO). Darüber hinaus kommen auch Patientinnen und Patienten infrage, bei denen eine histologische Transformation von einer früheren Diagnose eines Low-Grade-Lymphoms (d. h. einer indolenten Pathologie wie follikuläres Lymphom, Randzonenlymphom, chronische lymphatische Leukämie) in DLBCL mit einem nachfolgenden DLBCL-Rezidiv nachgewiesen werden kann. ¹⁾ • Frisches Tumorgewebe für die Überprüfung der zentralen Pathologie ²⁾ und für korrelative Studien muss ergänzend zur Studienteilnahme zur Verfügung gestellt werden. Sollte es nicht möglich sein, eine frische Tumorgewebeprobe von der Patientin / dem Patienten zu erhalten, muss zu diesem Zweck archiviertes paraffineingebettetes Tumorgewebe, das ≤ 3 Jahre vor dem Screening für dieses Protokoll erworben wurde, zur Verfügung stehen. • Patientinnen und Patienten mussten aufweisen: - o Rezidivierende und/oder refraktäre Erkrankung, wie im Protokoll definiert ³⁾ - o Mindestens eine zweidimensional messbare Krankheitsstelle. Die Läsion muss einen größten Querdurchmesser von $\geq 1,5$ cm und einen größten senkrechten Durchmesser von $\geq 1,0$ cm zu Baseline aufweisen. Die Läsion muss beim PET-Scan gemäß Juweid et al. (2007) positiv sein [6]. ¹⁾ - o Mindestens 1 und höchstens 3 vorangegangene systemische Therapieschemata zur Behandlung von DLBCL und eine Therapielinie muss eine CD20-gerichtete Therapie (z. B. Rituximab) enthalten haben. ¹⁾ - o Ein Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) von 0 bis 2. • Eine gemäß Prüfpersonal fehlende Eignung oder eine fehlende Bereitschaft, sich einer intensiven Salvagetherapie einschließlich einer ASZT zu unterziehen, u. a. (aber nicht ausschließlich) aufgrund von fortgeschrittenem Alter, Komorbiditäten, einer Unmöglichkeit oder Weigerung, eine ASZT durchzuführen. • Die Personen müssen beim Screening die folgenden Laborkriterien erfüllen: - o Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (es sei denn, die Beteiligung von DLBCL am Knochenmark ist sekundär, wie durch eine kürzlich durchgeführte Knochenmarkentnahme und -biopsie nachgewiesen wurde) - o Thrombozytenzahl $\geq 90 \times 10^9/L$ (es sei denn, die Beteiligung von DLBCL am Knochenmark ist sekundär, wie durch eine kürzlich durchgeführte Knochenmarkentnahme und -biopsie nachgewiesen wurde) - o Gesamt-Serum-Bilirubin $\leq 2,5 \times$ Obergrenze des Normalwerts (ULN), sofern nicht sekundär durch das Gilbert-Syndrom oder eine dokumentierte Leberbeteiligung durch Lymphome bedingt. Personen mit Gilbert-Syndrom oder dokumentierter Leberbeteiligung durch Lymphome können eingeschlossen werden, wenn ihr Gesamtbilirubinwert $\leq 5 \times$ ULN beträgt ¹⁾ - o Alanin-Transaminase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und alkalische Phosphatase (AP) $\leq 3 \times$ ULN oder $< 5 \times$ ULN bei dokumentierter Leberbeteiligung - o Die Serumkreatinin-Clearance muss ≥ 60 mL/Minute betragen, entweder gemessen oder berechnet unter Verwendung einer Standardformel von Cockcroft und Gault (1976) [2] Wesentliche Ausschlusskriterien • Patientinnen und Patienten mit folgenden Erkrankungen: - o jede andere histologische Art eines Lymphoms, einschließlich des primären mediastinalen (thymischen) großen B-Zell-Lymphoms oder Burkitt-Lymphoms - o primäres refraktäres DLBCL ⁴⁾

Charakteris- tikum	Beschreibung
	• eine Geschichte der „Doppel-/Dreifach-Treffer“-Genetik DLBCL, gekennzeichnet durch den gleichzeitigen Nachweis von MYC mit BCL2- und/oder BCL6-Translokation(en), definiert durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Ein MYC-, BCL2-, BCL6-Test ist vor Studieneinschluss nicht erforderlich. • Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor Interventionsbeginn (Tag 1): - o eine CD20-gerichtete Therapie, Chemotherapie, Strahlentherapie, studienmedikamentöse Krebstherapie oder andere lymphomspezifische Therapie erhielten - o eine parenterale antimikrobielle Therapie für aktive, interkurrente Infektionen benötigt haben • Patientinnen und Patienten, die: - o sich nach Ansicht des Prüfpersonals nicht ausreichend von den schädlichen toxischen Wirkungen früherer Therapien erholt haben - o zuvor mit CD19-gerichteter Therapie oder IMiDs® (z. B. Thalidomid, Lenalidomid) behandelt wurden - o eine Vorgeschichte von Überempfindlichkeit gegen Verbindungen mit ähnlicher biologischer oder chemischer Zusammensetzung wie Tafasitamab, IMiDs® und/oder die in den Studienmedikamentenformulierungen enthaltenen Hilfsstoffe aufweisen - o innerhalb des Zeitraums ≤ 3 Monate vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung einer ASZT unterzogen wurden. Patientinnen und Patienten mit einer weiter zurückliegenden ASZT-Anamnese müssen eine vollständige hämatologische Genesung aufweisen, bevor sie in die Studie aufgenommen werden. - o sich einer früheren allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben - o in der Anamnese eine tiefe Venenthrombose/-embolie, eine drohende Thromboembolie oder eine bekannte Thrombophilie aufweisen oder nach Ansicht des Prüfpersonals ein hohes Risiko für ein thromboembolisches Ereignis haben und die nicht bereit dazu oder nicht dazu fähig sind, während der gesamten Behandlungsdauer eine Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse durchzuführen - o gleichzeitig andere Krebsbehandlungen oder experimentelle Behandlungen anwenden • Vorgeschichte von anderen bösartigen Tumoren als DLBCL, es sei denn, die Person war vor dem Screening für ≥ 5 Jahre frei von der Krankheit. Ausnahmen von der Jahresfrist von ≥ 5 sind u. a. die folgenden Vorerkrankungen: - o Basalzellkarzinom der Haut - o Plattenepithelkarzinom der Haut - o Karzinom in situ des Gebärmutterhalses - o Karzinom in situ der Brust - o Karzinom in situ der Blase - o zufälliger histologischer Befund von Prostatakrebs (Tumor/Knoten/Metastase [TNM] Stadium von T1a oder T1b) • Patientinnen und Patienten mit: - o ZNS-Lymphom – gegenwärtige oder frühere Anamnese - o Vorgeschichte oder Nachweis einer klinisch bedeutsamen Herz-Kreislauf-, ZNS- und/oder anderen systemischen Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfpersonals die Teilnahme an der Studie ausschließen oder die Fähigkeit der Person zur Erteilung einer informierten Einwilligung beeinträchtigen würde - o Vorgeschichte oder Nachweis von seltenen erblichen Problemen der Galaktose-Intoleranz, des Lapp-Laktase-Mangels oder der Glukose-Galaktose-Malabsorption

Charakteristikum	Beschreibung
	- o gastrointestinalen Anomalien, einschließlich der Unfähigkeit, orale Medikamente einzunehmen, die eine intravenöse Ernährung erfordern oder ein vorheriger chirurgischer Eingriff, der die Resorption beeinträchtigt - o Vorgeschichte oder Nachweis einer schweren Leberfunktionsstörung (Serumbilirubin > 3 mg/dL), Gelbsucht, sofern nicht sekundär durch das Gilbert-Syndrom oder eine dokumentierte Leberbeteiligung durch Lymphome bedingt ¹⁾
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und anschließender Tafasitamab-Monotherapie Es wurde geplant, ca. 80 Patientinnen und Patienten in die Studie L-MIND einzuschließen und es wurden 156 Patientinnen und Patienten gescreent. Eingeschlossene Patientinnen und Patienten: N = 81 ⁵⁾
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studienorte 56 Studienzentren in 10 Ländern (Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Spanien, Vereinigtes Königreich und USA) haben an der Studie teilgenommen, davon haben 42 Zentren Personen gescreent, wovon 35 Zentren Patientinnen und Patienten eingeschlossen haben. ⁶⁾ Studienzeitraum Der Studienbeginn war der 29. März 2016. Die ersten 6 Patientinnen und Patienten wurden zwischen dem Studienbeginn und dem 17. Mai in den Studienabschnitt 1 zur Sicherheitsüberprüfung eingeschlossen. Es konnten keine eindeutigen Informationen zum Einschluss der/des ersten und der/des letzten Studienteilnehmenden in den Studienunterlagen identifiziert werden. Der primäre Datenschnitt (30. November 2018) soll etwa 12 Monate nach Einschluss der/des letzten Studienteilnehmenden erfolgt sein. Die Studie soll voraussichtlich im November 2022 abgeschlossen werden. • Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden: k. A. • Einschluss der/des letzten Studienteilnehmenden: k. A. Datenschnitte Abgesehen von der klinischen Sicherheitsüberprüfung im Anschluss zu Studienabschnitt 1 wurden keine Interimsanalysen geplant. • Datenschnitt für die primäre Analyse: 30.11.2018 • Datenschnitt für Wirksamkeits- und Sicherheitsupdates: 30.11.2019 • Datenschnitt für ein Wirksamkeits- und Sicherheitsupdate: 30.10.2020 Die Datenschnitte vom 30. November 2018 und 2019 wurden im Dossier zur Zulassung an die EMA eingereicht. Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 wurden als Antwort auf Fragen der EMA nachgereicht. Alle Datenschnitte wurden im EPAR dargestellt. [3]
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt • Objektive Ansprechrates (ORR = Komplettremission (CR) + Partielles Ansprechen (PR)) Sekundäre Endpunkte • Erkrankungskontrollrate (DCR = CR/PR/Stabile Erkrankung (SD)) • Dauer des Ansprechens (DoR = Zeit von CR/PR bis zum Progress (PD)) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben (OS) • Zeit bis zur Progression (TTP) • Zeit bis zur nächsten Therapielinie (TTNT) • Unerwünschte Ereignisse • Verschiedene Laborparameter (PK, Anti-Tafasitamab-Antikörper, Biomarker, etc.)

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	Präspezifizierte Subgruppenanalysen Die Endpunkte ORR, DCR, DoR, PFS, OS, TTP, Zeit bis zum Ansprechen (TTR) ⁷⁾ und TTNT sollten gemäß Studienprotokoll Version 4 (vor Studienbeginn), wenn möglich, bezüglich folgender Subgruppen ausgewertet werden: • International Prognostic Index (IPI) Im SAP Version 1 vom 02.11.2015 wurden (vor Studienbeginn) außerdem folgende Subgruppenanalysen festgelegt: • PFS, OS, DoR, TTR, TTP - o Baseline-Tumor CD19-Expressionslevel - o Periphere natürliche Killerzellenanzahl - o FcγR-Subgruppen - o GCB-Zellen • ORR - o FcγR-Subgruppen - o stratifiziert nach Personen, die eine andere Antikrebstherapie als die Studienmedikation erhielten gegenüber Personen, die keine andere Antikrebstherapie als die Studienmedikation erhielten • PFS - o Baseline-ECOG-PS - o Altersgruppe - o Anzahl Vortherapien - o Dauer des Ansprechens von ≤ 12 Monaten oder > 12 Monaten zur letzten Vortherapie - o Involvierung des Knochenmarks zu Baseline - o Baseline natürliche Killerzellenanzahl - o Baseline-CD16-Expression - o Antikörperabhängige zellvermittelte Toxizitätskapazität Subgruppenanalysen für die in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte, die zu späteren SAP definiert wurden, werden in Kapitel 2.4 und im Subgruppenanalysen OS gemäß SAP Version 2.0 Addendum 6.0 thematisiert.

¹⁾ Dieses Ein- oder Ausschlusskriterium lag in dieser Form nicht zu Studienbeginn vor. Diesbezügliche Einzelheiten können Tabelle 3 entnommen werden.

²⁾ Eine lokale Diagnose mit DLBCL genügt zum Einschluss in die Studie. Bei etwaigem Vorliegen eines abweichenden Ergebnisses der retrospektiven zentralen Pathologie können Teilnehmende, welche die Behandlung bereits gestartet haben, in der Studie verbleiben.

³⁾ Eine rezidivierende Erkrankung stellt das Auftreten jeglicher neuer Läsionen oder eine Erhöhung von ≥ 50 % vom Nadir von zuvor betroffenen Krankheitsstellen gemäß der International Working Group (IWG) Responsekriterien (Cheson, et al., 2007) nach der letzten systemischen Therapie dar [1]. Eine refraktäre Erkrankung ist definiert als ein geringeres Ansprechen als ein partielles Ansprechen bei der zuletzt verabreichten systemischen Therapie.

⁴⁾ Eine primäre refraktäre Erkrankung ist definiert als eine Krankheitsprogression während der Erstlinientherapie gemäß der IWG-Responsekriterien (Cheson, et al., 2007) [1] 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. Zunächst wurden < 3 Monate für die Definition einer primär refraktären Erkrankung festgelegt, was jedoch im Amendment 2 auf den internationalen Standard von < 6 Monate geändert wurde (siehe Tabelle 3).

⁵⁾ Davon haben 80 Patientinnen und Patienten Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid erhalten. 1 Person hat nur Tafasitamab erhalten.

⁶⁾ Es konnte nicht identifiziert werden, wie viele Studienzentren je Land Patientinnen und Patienten eingeschlossen haben.

⁷⁾ Dieser Endpunkt konnte im SAP Version 1 (02.11.2015), aber nicht im Protokoll identifiziert werden.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Transaminase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AP: alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ASZT: autologe Stammzelltransplantation; CR: Komplettremission; DCR: Erkrankungskontrollrate; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DoR: Dauer des Ansprechens; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency; IPI: International Prognostic Index; IWG: International Working Group; k. A.: keine Angabe/n; NOS: nicht anderweitig spezifiziert; ORR: Objektive Ansprechrte; OS: Gesamtüberleben; PD: Rezidiv oder Progress; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PK: Pharmakokinetik; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; REAL: Revised European-American Lymphoma (Klassifikation); SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Stabile Erkrankung; TNM: Tumor/Knoten/Metastase; TTNT: Zeit bis zur nächsten Therapielinie; TTP: Zeit bis zur Progression; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ULN: Obergrenze des Normalwerts; WHO: World Health Organization; ZNS: Zentralnervensystem

Das Studiendesign der Studie L-MIND ist Abbildung 1 zu entnehmen. Ab Zyklus 13 ist die Monotherapie mit Tafasitamab vorgesehen.

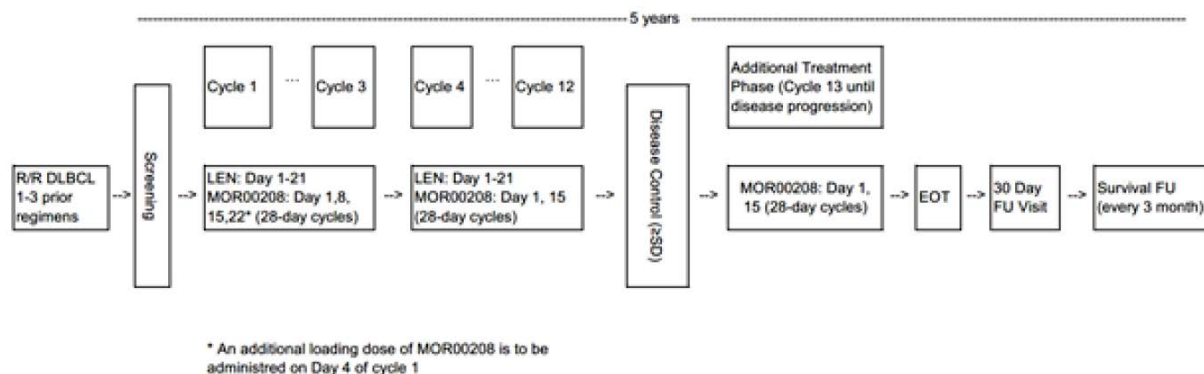


Abbildung 1: Studiendesign der Studie L-MIND [16]

Abkürzungen: DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EoT: Behandlungsende; FU: Follow-up; LEN: Lenalidomid; R/R: rezidivierend/refraktär; SD: stabile Erkrankung

Protokolländerungen

Es wurden 7 Amendments des Originalprotokolls vom 12. Februar 2015 vorgenommen, wobei 3 Amendments vor Studienbeginn stattgefunden haben. Relevante Protokolländerungen werden ab Protokollversion 5, welche nach Beginn der Studie L-MIND erstellt wurde, in Tabelle 3 dargestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Protokollversionen 5 und 6 vor dem Datenschnitt zur primären Analyse (30. November 2018) und vor dem Datenschnitt vom 30. November 2019 in Kraft traten, während die Protokollversion 7 (15. Mai 2020) danach und etwa 5 1/2 Monate vor dem letzten vorliegenden Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 wirksam wurde. Änderungen durch Protokollversion 8 (24. Februar 2021) werden aufgrund fehlender Relevanz für die vorliegenden Daten nicht dargestellt. Da Änderungen der Protokollversion 7 gegenüber Protokollversion 6 aus den Studienunterlagen nicht hervorgingen, basieren die protokollbasierten Angaben im Rahmen der Nutzenbewertung auf Protokollversion 6 (siehe Kapitel 4.2.1 für weitere Hintergründe). Protokollversion 6 wurde ca. 3 Jahre vor dem für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitt (30. Oktober 2020) finalisiert.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie L-MIND

Protokollversion (Amendment)	Wesentliche Änderungen
Protokollversion 5 (Amendment 2) vom 27.06.2016 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: n = k. A.)	- Ein- und Ausschlusskriterien - Die obere Altersgrenze von 80 Jahren wurde mit diesem Amendment entfernt - Der Einschluss von Personen mit einer „histologisch bestätigten DLBCL-Diagnose gemäß der Revised European American Lymphoma/World Health Organization (REAL/WHO) Klassifikation und inklusive Personen, die Nachweise für eine histologische Transformation von indolenter NHL zu DLBCL aufweisen“ wurde auf die in Tabelle 2 dargestellte, umfangreichere Definition erweitert. - Es wurde spezifiziert, dass eine bei einer Person zweidimensional gemessene Läsion nun beim PET-Scan gemäß Juweid et al. (2007) positiv sein musste. - Gemäß früherer Protokollversion waren höchstens 2 vorangegangene systemische Therapieschemata zur Behandlung von DLBCL gestattet, was nun gemäß Version 5 auf maximal 3 Therapieschemata erhöht wurde.

Protokollversion (Amendment)	Wesentliche Änderungen
	- o Das Ausschlusskriterium von Personen mit „primär refraktärem DLBCL, d. h. Personen, die auf die Erstlinientherapie ein geringeres Ansprechen als PR oder ein Rezidiv/einen Progress aufweisen, und von Personen, die innerhalb von ≤ 3 Monaten nach einer vorangegangenen CD20-gerichteten Therapie (z. B. Rituximab) rezidierten“ wurde insofern geändert, dass die Definition von primär refraktärem DLBCL nun ein etwaiges geringeres Ansprechen auf die Erstlinientherapie als PR oder ein Rezidiv/einen Progress <u>innerhalb von ≤ 6 Monaten</u> nach der Erstlinientherapie (unabhängig von der Therapie) umfasste • Erhebung Für Patientinnen und Patienten, welche Tafasitamab trotz Progress/Rezidiv weiter erhalten, wurde eine außerplanmäßige Untersuchung eingeführt, um alle Erhebungen der eigentlichen Visite zum Behandlungsende (EoT) durchzuführen.
Protokollversion 6 (Amendment 3) vom 23.10.2017 (Anzahl der bis dahin eingeschlos- senen Personen: n = k. A.)	• Intervention - o Dauer Gemäß früherer Protokollversionen konnte Tafasitamab für bis zu 24 Zyklen verabreicht werden. Ab Version 6 war die Gabe von Tafasitamab bis zum Progress, bis zur unakzeptablen Toxizität (ggf. über 24 Zyklen hinaus) oder Abbruch aus anderem Grund möglich. • Erhebung - o Tumormessungen Messungen mit CT/MRT während der zusätzlichen Behandlungsphase (Zyklus 13 bis 24) wurden von 12 Wochen auf <u>etwa</u> alle 3 Monate geändert, um mehr Flexibilität zu ermöglichen. - o Erhebungen ab Zyklus 24 wurden im Fall einer verlängerten Behandlungsphase (s. o.) eingeführt - o Gesamtüberleben (OS) Es wurde erstmals spezifiziert (bzw. gemäß pU klargestellt), dass das Gesamtüberleben während des Follow-up via Telefonkontakt erhoben werden sollte. - o Lost to Follow-up Es sollte nun mindestens drei Mal versucht werden Kontakt zu einem Patienten / einer Patientin aufzunehmen, bevor diese/r als Lost to Follow-up gilt.
Protokollversion 7 (Amendment 4) vom 15.05.2020 (Anzahl der bis dahin eingeschlos- senen Personen: n = k. A.)	Eine Zusammenfassung oder eine Angabe aller Änderungen gegenüber dem vorherigen Protokoll lag nicht vor.

Abkürzungen: CT: Computertomographie; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EoT: Behandlungsende; k. A.: keine Angabe/n; MRT: Magnetresonanztomographie; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; OS: Gesamtüberleben; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; REAL: Revised European-American Lymphoma (Klassifikation); WHO: World Health Organization

Charakterisierung der Intervention

Die in der Studie L-MIND verabreichte Intervention ist in Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie L-MIND gemäß Protokollversion 6

Intervention
Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid mit anschließender Tafasitamab-Monotherapie <u>Tafasitamab</u> - Tafasitamab wird intravenös (IV) in einer Dosierung von 12 mg/kg und für bis zu 12 Zyklen (mit je 28 Tagen) in Kombination mit Lenalidomid verabreicht. Ab Zyklus 13 wird Tafasitamab als Monotherapie verabreicht. - Für die ersten 3 Zyklen findet eine Tafasitamab-Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 eines jeden Zyklus statt. In Zyklus 1 wird zusätzlich am Tag 4 eine Ladungsdosis verabreicht. Ab Zyklus 4 erfolgt eine Infusion alle 2 Wochen (Tag 1 und 15 eines jeden Zyklus). - Die Behandlung mit Tafasitamab erfolgt bis zur Progression, unakzeptabler Toxizität oder Abbruch aus anderem Grund (je nachdem was zuerst auftritt). Patientinnen und Patienten können gemäß Entscheidung des Prüfpersonals und basierend auf dem individuellen Risiko/Nutzenverhältnis trotz Progression mit Tafasitamab weiterbehandelt werden. <u>Lenalidomid</u> - Lenalidomid wird von den Patientinnen und Patienten eigenständig oral eingenommen. Die Anfangsdosis pro Zyklus beträgt 25 mg und kann modifiziert werden, bspw. durch schrittweise Reduktion oder Abbruch basierend auf klinischen und Laborergebnissen. - Lenalidomid soll täglich an den Tagen 1–21 eines jeden Zyklus und für maximal 12 Zyklen eingenommen werden und soll vor der Tafasitamab-Verabreichung erfolgen. Die Einnahme muss bei Progression abgebrochen werden. Kriterien zu Dosismodifikationen oder Behandlungsabbruch von Tafasitamab und/oder Lenalidomid bei etwaiger Toxizität sowie das diesbezügliche Management sind im Studienprotokoll definiert. ^{1) 2)} <u>Prämedikation</u> Die Prämedikation kann folgende Arzneimittel umfassen: - Antipyretika (bspw. Acetaminophen 1.000 mg pro Dosis, oral/IV, oder äquivalentes) - Histamin-H₁-Blocker (bspw. Diphenhydramin 25–50 mg pro Dosis, IV, oder äquivalentes) - Histamin-H₂-Blocker (bspw. Cimetidin 300 mg, oral, Rantidin 150 mg Tablette, oral, oder äquivalentes) - Glukokortikosteroide (Methylprednisolon 80–120 mg pro Dosis, IV, oder äquivalentes) - Meperidin (25 mg pro Dosis, oral/IV) kann nach Bedarf bei Muskelstarre oder Schüttelfrost verabreicht werden. Das Prüfpersonal kann Dosismgaben bei Bedarf wiederholen. Die Prämedikation für Patientinnen und Patienten, die keinerlei infusionsbedingte Reaktionen (IRR) aufgrund von Tafasitamab während der ersten 3 Infusionen erfuhren, ist bei den folgenden Infusionen gemäß Prüfpersonal optional. Nicht erlaubte Begleitmedikation - Lebendimpfstoffe - Andere antineoplastische Behandlungen als Tafasitamab und/oder Lenalidomid ³⁾ - Zu Vorgaben zur Gabe von systemischen Glukokortikosteroiden siehe „Erlaubte Begleitmedikation“ Erlaubte Begleitmedikation Patientinnen und Patienten dürfen Begleitmedikationen einnehmen, die für die Standardtherapie von Symptomen, UE und interkurrenten Erkrankungen indiziert sind. Medikamente zur Behandlung von gleichzeitigen Erkrankungen, wie Diabetes, Hypertonie, Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) etc. sind ebenfalls gestattet. Außerdem erhalten Patientinnen und Patienten gemäß klinischer Indikation eine Behandlung zur Linderung der Nebenwirkungen der Studienmedikation sowie Best Supportive Care (BSC) gemäß institutioneller Leitlinien. Diese kann unter anderem (aber nicht ausschließlich) Antiemetika, Antidiarrhoika, Anticholinergika, krampflösende Mittel, Antipyretika, Antihistaminika, Analgetika, Antibiotika und andere Medikamente zur Symptombehandlung umfassen.

Intervention
Von der Behandlung mit systemischen Glukokortikosteroiden wird aufgrund der potentiellen Anti-Lymphom-Aktivität bei Personen mit DLBCL generell abgeraten. Eine Verabreichung von einer Dosis bis zu 20 mg Prednison (oder äquivalentem) pro Tag ist jedoch gestattet, sofern die Dosierung stabil ist (d. h. nicht innerhalb des letzten Monats gesteigert wurde) und diese nur für die Behandlung von nicht neoplastischen Komorbiditäten (wie z. B. rheumatoider Arthritis) vorgesehen ist. Erlaubte supportive Begleitmedikation Die erlaubte supportive Begleitmedikation (nicht ausschließlich) während der Tafasitamab-Infusion umfasst: • Epinephrin • Antihistaminika • Kortikosteroide • IV-Flüssigkeiten • Vasopressoren • Sauerstoff • Bronchodilatator • Diphenhydramin • Acetaminophen und weitere.

- ¹⁾ Wenn die Lenalidomid-Gabe in einem Zyklus unterbrochen, um ein Dosislevel reduziert wieder aufgenommen und der Zyklus ohne weitere Unterbrechung von Lenalidomid abgeschlossen wird, so startet der nächste Zyklus mit der reduzierten Lenalidomid-Dosis an Zyklustag 1. Mehr als eine Dosisreduktion von Lenalidomid ist jeweils von einem zum nächsten Zyklus nicht gestattet. Sobald die Lenalidomid-Dosis einer Person reduziert wurde, ist keine erneute Dosissteigerung erlaubt.
- ²⁾ Die folgenden Ereignisse sind Gründe zum Studienmedikationsabbruch und/oder Studienabbruch:
- Rücknahme der Einverständniserklärung
 - Non-Compliance der Patientin / des Patienten
 - Schwangerschaft oder keine adäquate Kontrazeption
 - Jegliches UE, das gemäß Prüfpersonal dazu führt, dass eine weitere Studienfortführung der/des Betroffenen nicht in deren/dessen besten Interesse ist
 - Gemäß Patientin/Patient oder Prüfpersonal unakzeptable oder unbehandelbare Toxizität in Verbindung mit der Studienmedikation
 - Auftreten anderer Erkrankungen, welche die Behandlungswirksamkeit beeinflussen könnten, zu denen eine Kontraindikation der Studienmedikation vorliegt oder welche mit einer nicht erlaubten Begleitmedikation behandelt werden
 - Tod
 - Lost to Follow-up
 - Wesentliche Protokollverletzung (nach Absprache zwischen Sponsor und (Sicherheits- und) Prüfpersonal)
 - Administrative Gründe
 - Abbruch der Studie durch den pU oder Zulassungsbehörden
 - Überdenken des Risiko-/Nutzenverhältnisses in Abstimmung mit dem Ethikkommittee
- ³⁾ Nach Progression und Vermerk der Progression sind zusätzliche/andere antineoplastische Therapien gemäß Prüfpersonal und gemäß lokalen Leitlinien gestattet.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; IV: intravenös; IRR: infusionsbedingte Reaktionen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der NB als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	Ja	Ja
Tumoransprechen • Objektive Ansprechrates (ORR) ¹⁾ • Dauer des Ansprechens (Dauer CR/PR) • Komplettremission (CR)	Morbidität	Ja Ja Ja	Nein Nein Nein
B-Symptomatik	Morbidität	Nein	Ja
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Morbidität	Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt

Abkürzungen: CR: Komplettremission; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

In der Studie L-MIND ist OS definiert als Zeitraum ab der ersten Studienmedikationsgabe bis zum Tod jeglicher Ursache.

- Erhebungszeitpunkte:
Eindeutige Angaben zur fortwährenden, standardisierten Erhebung bzw. Überprüfung des Überlebensstatus konnten nicht identifiziert werden. Auf Grundlage der Definition von OS anhand des Zeitpunkts der letzten verfügbaren Untersuchung wird von einer kontinuierlichen Erfassung vom ersten Behandlungstag im ersten Zyklus ausgegangen (siehe Tabelle 7). Zu Patientinnen und Patienten, die Lost to Follow-up sind, soll (ab Protokollversion 6) mindestens drei Mal durch das jeweilige Studienzentrum versucht werden, Kontakt aufzunehmen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist jedoch unklar, warum eine telefonische Überlebensnachbeobachtung stattfindet, Patientinnen und Patienten ggf. jedoch zur letzten verfügbaren Untersuchung (und nicht zum letzten Kontaktzeitpunkt) zensiert werden (siehe Tabelle 7 und Kapitel 2.4). 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.

Patientenrelevanz und Validität:

Die Erhebung des Endpunkts in der Studie L-MIND wird als weitestgehend valide erachtet. Es ist jedoch anzumerken, dass die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben nicht mit dem Einschluss in die Studie, sondern erst ab Gabe der ersten Dosis Studienmedikation begann. Da keine Person zwischen Aufnahme in die Studie und Beginn der Studienmedikation verstarb, ist davon auszugehen, dass das Gesamtüberleben valide erfasst wurde.

Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Dementsprechend wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.2 Morbidität

Tumoransprechen:

Objektive Ansprechrates (ORR), Komplettremission (CR) und Dauer des Ansprechens (Dauer CR/PR)

Der Endpunkt Komplettremission (CR) wird in der Nutzenbewertung aufgrund wesentlicher definitorischer Unklarheiten nicht dargestellt. Die Endpunkte ORR und Dauer CR/PR werden aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Tumoransprechen

Da bezüglich der Operationalisierungen der Endpunkte teilweise Überschneidungen vorlagen, wird einleitend die Operationalisierung der Kriterien zum Tumoransprechen beschrieben. In Tabelle 6 ist eine Übersicht zu den im Rahmen der Studie erhobenen Kriterien des Tumoransprechens innerhalb der einzelnen Kompartimente (Knochenmark, peripheres Blut, Haut, Lymphknoten sowie Milz und Leber) und basierend auf den Responsekriterien der IWG (Cheson et al., 2007) dargestellt [1].

Tabelle 6: Kriterien zum Tumoransprechen (gemäß Cheson et al., 2007 [1])

Ansprechen	Definition	Kompartiment	Kriterien zur Krankheitslast
Komplettremission (CR)	Verschwinden aller Krankheitsmanifestationen	Nodale Massen	a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie; Tumormasse jeder Größe, wenn PET-negativ b) Variabel FDG-avid oder PET-positiv, Regression zu normaler Größe im CT
		Milz und Leber	Nicht tastbar, Läsionen sind verschwunden
		Knochenmark	Infiltration in wiederholter Biopsie verschwunden; wenn Morphologie intermediär, sollte die Immunohistochemie negativ sein
Partielles Ansprechen (PR)	Regression der messbaren Krankheitsmanifestationen und keine neuen Läsionen	Nodale Massen	≥ 50 % Abnahme der SPD der 6 größten Läsionen, keine Zunahme der anderen Läsionen a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie; eine oder mehrere PET-positiv an zuvor betroffenen Lokalisationen b) Variabel FDG-avid oder PET-negativ; Regress im CT

Ansprechen	Definition	Kompartiment	Kriterien zur Krankheitslast
		Milz und Leber	≥ 50 % Abnahme der SPD-Läsionen; keine Größenzunahme von Leber und Milz
		Knochenmark	Irrelevant, wenn positiv vor Therapie; Zelltyp sollte spezifiziert werden
Stabile Erkrankung (SD)	Kein Erreichen von CR/PR und gleichzeitig kein Erfüllen der Kriterien für ein Progress	Nodale Massen	a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie; PET-positiv an vorbekannten Lokalisationen der Erkrankung und keine neuen Läsionen im CT oder PET b) Variabel FDG-avid oder PET-positiv; keine Änderung der Läsionen im CT
		Milz und Leber	-
		Knochenmark	-
Rezidiv oder Progress (PD)	Jegliche neue Läsion oder Zunahme ≥ 50 % im Vergleich zum Nadir	Nodale Massen	Auftreten neuer Läsion/en > 1,5 cm in jedweder Achse, ≥ 50 % Zunahme der SPD von mehr als einer Läsion oder ≥ 50 % Zunahme des längsten Durchmessers einer präexistente Läsion > 1 cm in der kurzen Achse; PET-positive Läsionen, wenn FDG-avides Lymphom oder PET-positiv vor Therapie
		Milz und Leber	> 50 % Zunahme vom Nadir der SPD jedweder präexistente Läsion ¹⁾
		Knochenmark	Neue oder wiederkehrende Beteiligung

¹⁾ In Modul 4 ist das Kompartimentkriterium als „> 50 % Zunahme der SPD oder neue Läsionen“ berichtet [5]. Diese Angabe konnte im Studienprotokoll nicht verifiziert werden [16].

Abkürzungen: CR: Komplettremission; CT: Computertomographie; FDG: Fluorodeoxyglukose; PD: Rezidiv oder Progress; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; SPD: Summe der Produktdiameter

Die jeweilige Krankheitslast wird anhand des folgenden Vorgehens bzw. mithilfe folgender Instrumente erhoben:

- Initiale Erhebung der Erkrankung und des Tumoransprechens mithilfe von Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/CT (CT mit intravenösem Kontrastmittel)
- Lokale Tumor- und Erkrankungserhebungen mithilfe von CT

Magnetresonanztomographie (MRT) kann anstelle von CT genutzt werden und PET/MRT anstelle von PET/CT für Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen zur Anwendung von Kontrastmitteln oder aufgrund anderer medizinischer Gründe. Alle Scans sollen an ein zentrales Bildgebungslabor für eine unabhängige radiologische und zentrale Evaluation übermittelt werden.

Die Erhebung der Krankheitslast im Kompartiment Knochenmark soll anhand einer uni- oder bilateralen Knochenmarkaspiration erfolgen. Bei Erreichen eines CR muss dieses lokal anhand einer klinischen und radiologischen Evaluation sowie einer Knochenmarkbiopsie bestätigt werden. Eine wiederholte Knochenmarkbiopsie muss bei fehlender Erkrankungsbeteiligung des Knochenmarks vor Studieneinschluss oder bei einer Auflösung der Infiltration, die in einer vorangegangenen Untersuchung bereits festgestellt wurde (bspw. bereits festgestelltes CR), nicht durchgeführt werden.

Beschreibung der Endpunkte

Gemäß Protokoll ist der primäre Endpunkt ORR definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen von CR oder PR (siehe Tabelle 6) bis zum Progress, basierend auf zentralen radiologischen und klinischen Bewertungen. Diesbezüglich würden gemäß Protokoll Erhebungen zum Zyklus 12 Tag 28 (+ 4 Tage) und/oder ggf. zur EoT-Visite (EoTV) gemäß zentraler radiologischer und klinischer Bewertung berücksichtigt. Eine eindeutige Definition einer zentralen Bewertung konnte nicht identifiziert werden. Im SAP Version 2 Amendment 6 und Studienbericht ist ORR definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, deren bestes Ansprechen zu jeglicher Zeit während der Studie CR oder PR ist. Gemäß SAP werden alle Erhebungen während der Studie gemäß IRC-Bewertung und gemäß Studienbericht alle Erhebungen vor Datenschnitt zur primären Analyse berücksichtigt. Die CR wird im Rahmen des ORR erhoben, weshalb die vorliegenden Angaben zu ORR auch für CR Anwendung finden.

Die Dauer CR/PR ist definiert als die Zeit zwischen dem initialen Zeitpunkt eines Tumoransprechens (CR oder PR, je nachdem was zuerst auftritt) und dem ersten Zeitpunkt eines dokumentierten Progresses oder Rezidivs. Erkrankungsprogression ist definiert als das erste Auftreten einer solchen gemäß den Kriterien von Cheson et al. (2007) und gemäß zentraler radiologischer/klinischer Auswertungen (siehe unten bezüglich Zensierungsregeln bei lokaler Erhebung eines Progresses). Bei der Dauer CR/PR werden sowohl die lokalen als auch die zentralen Erhebungen und Erhebungszeitpunkte (siehe unten) berücksichtigt.

- Erhebungszeitpunkte:
 - Die Erhebungen des Tumoransprechens und die körperlichen Untersuchungen finden planmäßig in etwa zu den im Folgenden dargestellten Zeitpunkten statt. Gemäß Independent Review Charter [36,37,38,39,40] waren zu allen bildgebenden Materialien der folgend aufgeführten Untersuchungen IRC-Bewertungen geplant. Im Protokoll und SAP konnten dazu keine verifizierenden Angaben identifiziert werden.
 - o CT/PET oder PET/MRT zur Untersuchung der Erkrankung und des Tumoransprechens
 - Screening
 - Zyklus 12
 - Zyklus 25+ gemäß Prüfpersonal
 - Untersuchung zum Behandlungsende
 - o CT oder MRT zur Erkrankungs- und Tumormessung (lokal)
 - Zyklus 3, 5, 7 und 10
 - Zyklus 13–24 etwa alle 3 Monate
 - Zyklus 25+ etwa einmal jährlich
 - o Knochenmarkaspiration und -biopsie sowie körperliche Untersuchung
 - Screening
 - Zyklus 1 (nur körperliche Untersuchung)
 - Zyklus 3, 5, 7, 10, 12
 - Zyklus 13–24 etwa alle 3 Monate
 - Zyklus 25+ etwa alle 12 Wochen (nur körperliche Untersuchung)

Generell sind Erhebungen für eine Gesamtdauer von ungefähr 5 Jahren geplant.

Bewertung

Die Ansprechkriterien (Tabelle 6) kombinieren bis auf SD das jeweilige Ansprechen der Kompartimente Nodale Massen, Milz und Leber sowie Knochenmark. Die Operationalisierungen erscheinen teilweise nachvollziehbar. Unklar erscheint insbesondere, ob bei fehlender

Erkrankungsbeteiligung des Knochenmarks vor Studieneinschluss auf weitere Knochenmarkuntersuchungen während des Studienverlaufs vollständig verzichtet wird und dennoch zu einem späteren Zeitpunkt ohne eine erneute Untersuchung des Knochenmarks ggf. ein komplettes Ansprechen diagnostiziert werden kann. Im Rahmen des Ansprechkriterium PD erscheint nicht nachvollziehbar, warum im Kompartiment Milz und Leber in den originalen Studienunterlagen (anders als in Modul 4) nicht „neue Läsionen“ als ein weiteres Kriterium identifiziert werden konnte. Zu den Operationalisierungen der Endpunkte ORR, CR und Dauer CR/PR für die Studie L-MIND bestehen relevante Unklarheiten. Eine einheitliche Definition des Endpunktes ORR (und folglich auch für CR) ist über die Studienunterlagen hinweg nicht ersichtlich, sodass unklar erscheint, welche Bewertungen zu welchen Erhebungszeitpunkten in die jeweiligen Endpunkte eingehen. Dabei ist v. a. eine Diskrepanz zwischen der protokollgemäßen Definition mit einer Bewertung des Ansprechens zum Zyklusende 12 (und/oder ggf. zur EoTV) gemäß zentraler radiologischer und klinischer Bewertung gegenüber der Definitionen im SAP und im Studienbericht ersichtlich. Letztere berücksichtigen jeweils alle Erhebungen während der Studie gemäß IRC (SAP) bzw. alle Erhebungen vor Datenschnitt zur primären Analyse (Studienbericht). Auch wenn eine höhere Dichte an berücksichtigten Erhebungszeitpunkten in einem Endpunkt grundsätzlich zu bevorzugen ist, kann durch das Abweichen von einer protokollgemäßen Endpunktdefinition zu einem festgelegten Zeitpunkt (Zyklusende 12) eine potentiell ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Zudem limitiert die fehlende Eindeutigkeit der für die Auswertung relevanten Erhebungszeitpunkte die Aussagekraft der Endpunkte stark. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass im Protokoll das IRC keine Erwähnung und somit auch keine Berücksichtigung in den Endpunktoperationalisierungen gefunden hat. Angaben zum Review der Erhebungen durch das IRC finden sich in einem gesonderten, nicht direkt im Protokoll referenzierten Independent Review Charter [36,37,38,39,40]. Außerdem liegt in den Protokollen keine klare Definition für eine „zentrale radiologische und klinische Bewertung“ vor und inwiefern diese sich von einer lokalen radiologischen Bewertung unterscheidet bzw. ob eine zentrale Bewertung gleichbedeutend mit einer IRC-Bewertung ist.

Zum Endpunkt Dauer CR/PR muss beachtet werden, dass dieser nur eine Teilpopulation der FAS berücksichtigt, nämlich jene, die ein CR/PR erreichen. Diese Endpunktdefinition verletzt das ITT-Prinzip, da nicht alle Behandelten in die Auswertung einbezogen werden. Zudem erscheint unklar, bis zu welchem Zeitpunkt CR/PR zur Berücksichtigung in diesem Endpunkt erreicht werden muss. Laut Präspezifizierung erscheint zudem unklar, wie und ob Personen erfasst wurden, die zu irgendeinem Zeitpunkt verstorben sind. Inwiefern der Endpunkt also eine Kombination aus Mortalität und Morbiditätsendpunkten darstellt, bleibt offen.

Patientenrelevanz

Die Messungen der Kompartimente Nodale Massen, Milz und Leber sowie Knochenmark basieren weitestgehend auf Laborparametern (z. B. CT/PET/MRT, Vitalparameter, etc.) ohne patientenberichteten Symptombezug. Laborparameter ohne Symptombezug sind nicht unmittelbar patientenrelevant.

Bei der ORR handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus dem Tumoransprechen CR und PR. Eine CR kann bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen sein. Die hier vorliegende Operationalisierung von CR und PR, aus denen sich ORR zusammensetzt, basiert jedoch auf Laboruntersuchungen ohne

Symptombezug (s. o.) und wird daher als nicht unmittelbar patientenrelevant beurteilt. Analog verhält es sich zur Dauer CR/PR.

In der Gesamtschau werden der kombinierte Endpunkt ORR und der Endpunkt Dauer CR/PR aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität der Kompartimentmessungen nicht eingehend beurteilt. Da sich die in ORR (sowie CR) und Dauer CR/PR einfließenden Ansprechkriterien jeweils aus diesen spezifischen Kriterien bezüglich der Kompartimente zusammensetzen, ist dieses bezüglich der Validitätseinschätzung der Endpunkte zu berücksichtigen.

CR beruht in der vorliegenden Operationalisierung auf Ansprechkriterien, die nicht als patientenrelevant erachtet werden, aber im vorliegenden Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor mit Relevanz für Therapieentscheidungen darstellen kann. Diesbezüglich bestehen jedoch relevante definitorische Unklarheiten. Diese betreffen insbesondere die je nach Definition variierende Berücksichtigung der Erhebungszeitpunkte, fehlende Angaben zur Definition einer zentralen Bewertung und fehlende Angaben zur Bewertung durch ein IRC im Protokoll, welche Fragen zur objektiven Erhebung und Bewertung des CR zu festgelegten Zeitpunkten aufwerfen und folglich die Validität des Endpunktes erheblich einschränken. Weiterhin geht aus der Operationalisierung nicht hervor, ob bei fehlender Erkrankungsbeteiligung des Knochenmarks vor Studieneinschluss auf weitere Knochenmarkuntersuchungen während des Studienverlaufs vollständig verzichtet wird und dennoch zu einem späteren Zeitpunkt ohne eine erneute Untersuchung des Knochenmarks ggf. ein komplettes Ansprechen diagnostiziert werden kann. Unter Berücksichtigung dieser umfassenden Einschränkungen wird der Endpunkt CR nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

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. Erhebungszeitpunkte konnten für den Endpunkt nicht identifiziert werden. Kriterien zum Tumoransprechen können dem Kapitel 2.3.2 Tumoransprechen entnommen werden. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Progression aufwiesen und noch am Leben waren, wurden zur letzten verfügbaren Tumoruntersuchung zensiert.

Patientenrelevanz:

Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität und Morbiditätsendpunkten, wobei die Komponente Tod im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben abgebildet ist. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte anhand bildgebender Verfahren und Laborparameter. Es geht aus der Operationalisierung nicht hervor, ob unter Krankheitsprogression

ausschließlich Progresse oder auch Rezidive erfasst wurden. In der Definition der Ansprechkriterien gemäß Cheson et al. (2007) werden Krankheitsprogression und Rezidive zusammengefasst [1]. Demnach ist bei Anwendung der Cheson-Kriterien ohne weitere Differenzierung unklar, welche Situation dem erfassten Ereignis zugrunde lag. Zusammenfassend wird PFS als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

B-Symptomatik

Der Endpunkt B-Symptomatik wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Im Studienprotokoll findet sich lediglich eine Angabe zur Erhebung der B-Symptomatik, die jedoch nicht als Endpunkt definiert wurde und somit nicht in Tabelle 2 als Endpunkt gelistet ist. Die Auswertung wird im SAP Version 2 Addendum 6 unter „zusätzlichen Sicherheitsanalysen“ aufgeführt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Die Erhebung der B-Symptomatik umfasste gemäß Studienprotokoll Version 6 folgende Anzeichen und Symptome: unbeabsichtigter Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb der vergangenen 6 Monate, Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$) an allen vergangenen 3 Tagen, ohne dass ein Infekt vorliegt, und Nachtschweiß, ohne dass ein Infekt vorliegt. Die Erhebungszeitpunkte sind in Tabelle 7 abgebildet.

Bewertung

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.

Patientenrelevanz:

Das Auftreten von B-Symptomatik bzw. die Veränderung der B-Symptomatik ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Inwiefern die Erhebung in allen Studienzentren gleichermaßen erfolgte bzw. über den Studienverlauf im jeweiligen Zentrum gleich erfolgte, ist unklar. Die Validität der Erhebung der B-Symptomatik ist aufgrund der unzureichenden Beschreibung der Operationalisierung nicht abschließend bewertbar.

2.3.3 Lebensqualität

Im Rahmen der Studie L-MIND wurden keine Endpunkte zur Erfassung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erhoben.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Der Endpunkt UE wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

UE sind definiert als jegliche unerwünschten medizinischen Ereignisse (inklusive abnormer Laborparameter) unabhängig von einer kausalen Beziehung zur Behandlung, die nach Erhalt der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe (EoT) erfasst werden sollten (siehe Tabelle 7). Dazu zählen auch eine Häufung oder eine Intensitätssteigerung von bereits vorhandenen episodischen Ereignissen oder Erkrankungen sowie Ereignisse aufgrund von protokollgemäßen (bspw. invasiven) Prozeduren, die nach Einverständniserklärung auftraten. Überdosen (von mehr als 20 % der geplanten Dosis) sollen ebenfalls als UE erfasst werden. Ab 30 Tage nach EoT sollen nur UE berichtet werden, die gemäß Erfassung in Zusammenhang zur Studienmedikationsgabe stehen. Sollte ein UE bereits berichtet worden sein, so ist es nicht notwendig, jegliches individuelle Anzeichen und Symptom dieses UE als separates UE zu berichten. Lediglich Anzeichen und Symptome (wie z. B. ein abnormes EKG), die isoliert auftreten (z. B. ohne eine Diagnose eines Herzinfarktes oder einer anderen Erkrankung), sollen einzeln als UE berichtet werden. Neue und sich verschlechternde abnorme Ergebnisse von Körperuntersuchungen während der Studie werden als UE erfasst. Vitalzeichenparameter, die gemäß Prüfpersonal medizinisch bedeutsam sind, sowie abnorme Laborparameter sollen ebenfalls als UE berichtet werden.

Soweit möglich, sollte jedes UE untersucht werden, um Folgendes zu bestimmen:

- Zusammenhang zur Studienmedikation (vermutet / nicht vermutet)
- Dauer (Datum des Beginns und Endes oder ob dieses zu Studienende persistiert)
- Schweregrad/Intensität:
 - o mild: tolerierbar
 - o moderat: beeinträchtigt die normale Aktivität
 - o schwer: handlungsunfähig machend (führt zur Unfähigkeit, alltägliche Aktivitäten oder Arbeit durchzuführen)
- Toxizitätsgradierung gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, Version 4.0 vom 28. Mai 2009):
 - o Grad 1: mild; asymptomatische oder milde Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Anzeichen; keine Behandlung indiziert
 - o Grad 2: moderat; minimale, lokale oder noninvasive Behandlungen indiziert; beeinträchtigt altersgemäße instrumentelle Aktivität des täglichen Lebens (bspw. Essenszubereitung, Einkaufen von Kleidung, Nutzung des Telefons, etc.)
 - o Grad 3: schwer oder medizinisch bedeutsam, jedoch nicht unmittelbar lebensgefährlich; Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung indiziert; stark beeinträchtigend; beeinträchtigt Alltagsaktivitäten zur Selbstpflege
 - o Grad 4: lebensgefährliche Konsequenzen; Intervention dringend notwendig
 - o Grad 5: Tod aufgrund von UE

- Resultat des UE
- Reaktion (keine; Studienmedikation temporär unterbrochen; Studienmedikation aufgrund des UE dauerhaft unterbrochen; Einnahme von Begleitmedikation; nicht-medikamentöse Behandlung durchgeführt; Hospitalisierung/Verlängerung einer Hospitalisierung)
- Ernsthaftigkeit: ob es schwerwiegend ist, wobei ein Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) definiert ist als:
 - o Führt zum Tode
 - o Ist lebensbedrohlich (d. h. bringt die Person in unmittelbare Lebensgefahr)
 - o Bedurfte einer Hospitalisierung, definiert als mindestens eine stationäre Aufnahme für eine Nacht, oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung, es sei denn die Hospitalisierung erfolgt aufgrund von
 - Routinebehandlung oder Überwachung der Studienindikation, nicht verbunden mit einer Symptomverschlechterung aufgrund vom Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)
 - Optionale oder vorausgeplante Behandlungen für eine bereits bestehende Erkrankung, welche nicht in Verbindung zum NHL steht und sich nach Gabe der Einverständniserklärung nicht verschlechtert hat
 - Soziale Hintergründe und Kurzzeitpflege während gleichzeitiger Abwesenheit einer Verschlechterung des generellen Gesundheitszustandes
 - o Führt zu einer persistierenden oder signifikanten Behinderung/Invalidität
 - o Führt zu einer kongenitalen Anomalie / einem Geburtsfehler
 - o Ist medizinisch bedeutsam, d. h. ein Ereignis, das die Patientin / den Patienten gefährdet oder kann einer medizinischen Intervention bedürfen, um das Auftreten von einem der zuvor gelisteten Ereignisse zu verhindern.

Ereignisse, die eindeutig durch den Progress der zugrunde liegenden Erkrankung verursacht werden (bspw. die Transformation zu einer aggressiveren Histologie), sollen nicht als UE oder SUE, sondern lediglich im Rahmen der Wirksamkeitsmessungen erfasst werden. Bei diesbezüglicher Unsicherheit soll das jeweilige Ereignis als UE berichtet werden.

Tode, die während der Sicherheitsbeobachtungszeit (s. o.) auftreten und auf den Progress der zugrunde liegenden Erkrankung zurückgeführt werden, sollen nicht als UE oder SUE berichtet werden. Alle anderen Tode während der Studie sollen unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienmedikation im UE eCRF dokumentiert werden.

Folgende UE sind definiert als Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI):

- Tumor-Flare-Reaktion
- Tumorlysesyndrom
- Sekundäre Primärmalignome
- Infusionsreaktionen
- Allergische Reaktionen auf die Studienmedikation vom Grad ≥ 3
- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Überdosen

Sekundäre Primärmalignome sollen – abgesehen von der Screeninguntersuchung – zu den gleichen Zeiten wie UE und darüber hinaus während der Überlebensnachbeobachtung (alle 90 Tage für bis zu 3 Jahre nach dem ersten Behandlungstag) erfasst sowie unabhängig von ihrem Zusammenhang mit der Studienmedikation als SUE berichtet werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Angaben, dass Ereignisse, die eindeutig durch den Progress der zugrunde liegenden Erkrankung verursacht werden, sowie dass Tode, die auf den Progress der zugrunde liegenden Erkrankung zurückgeführt werden und während der Sicherheitsnachbeobachtung auftreten, nicht als UE oder 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.

Inwiefern UE, welche nach der Sicherheitsnachbeobachtung (30 Tage nach 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.

Patientenrelevanz und Validität:

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als weitestgehend valide bewertet. Die Validität von UE, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, erscheint hingegen aufgrund fehlender diesbezüglicher Kriterien eingeschränkt. Dieses betrifft potentiell Ereignisse, die nach der Sicherheitsbeobachtung auftreten und in die Sicherheitsdarstellung eingehen könnten. Die Ergebnisse zu UE werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass basierend auf der Operationalisierung die berichteten UE auch Laborparameter abbilden können (auch unabhängig von krankheitsbedingten Ereignissen), die nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt werden. Aufgrund definitorischer Widersprüche erscheint nicht klar, inwiefern jegliche UE valide berichtet wurden. Die in der Bewertung bereits aufgeführten Ereignisse (durch Progress von DLBCL verursachte Ereignisse, inklusive Tod aufgrund von Krankheitsprogress während der Sicherheitsnachbeobachtung) scheinen möglicherweise nicht berichtet. Gleichzeitig wird kein diesbezüglicher Reviewprozess geschildert, weshalb keine objektive Einschätzung hinsichtlich dieser Ereignisse vorzuliegen scheint. Die Validität der Schweregrad-/Intensitätseinschätzung kann aufgrund fehlender bewertungsrelevanter Informationen nicht abschließend eingeschätzt werden, jedoch lässt die Operationalisierung auf eine subjektiv variierende und folglich nicht objektive Bewertung schließen.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7. Zusätzlich ist der Endpunkt CR dargestellt, um die Operationalisierung aus Kapitel 2.3.2 Tumoransprechen übersichtlich zu ergänzen. Dieses entspricht keiner detaillierten Angabe der Erhebungszeitpunkte, welche den jeweiligen Kapiteln zu entnehmen sind.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte sowie der in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten CR in der Studie L-MIND

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Screening	Zyklus 1	Zyklus 3		Zyklus 5	Zyklus 7		Zyklus 10		Zyklus 12		Zyklus 13–24	Zyklus 25+	UV	EoTV ¹⁾	Sicher- heit FU-30	Über- lebens- nachbeob- achtung ²⁾
	(≤ 28 Tage vor Zyklus 1 Tag 1)	Tag (T) 1	T1 (± 1T)	T15 (± 1T)	T1 (± 2T)	T1 (± 2T)	T15 (± 2T)	T1 (± 2T)	T15 (± 2T)	T1 (± 2T)	T28 (± 4T)		T1 (± 2T)			30T nach EoT (± 2T)	Alle 90T (+ 2 Wochen) ²⁾
OS	kontinuierlich ³⁾															x ³⁾	x ²⁾
CR	keine eindeutige Angabe																
CT/PET oder PET/MRT	x										x		x ^{4) 5) 6)}	x ^{7) 8)}	x ^{6) 8) 9)}		
CT oder MRT (lokal)			x		x	x		x				x ^{6) 8)}	x ^{4) 5) 6) 8)}				
Knochenmark- aspiration und - biopsie	x			x ⁹⁾	x ⁹⁾		x ⁹⁾		x ⁹⁾		x ⁹⁾	x ^{6) 9)}					
Vollständige (F) oder eingeschränkte (L) körperliche Untersuchung	F	L		L	L		L	L		L		L ⁶⁾	L ⁶⁾	F ⁷⁾	F	L	
B-Symptomatik	x	Tag 1 eines jeden Therapiezyklus												x	x	x	
Sicherheit	kontinuierlich															x	x

¹⁾ Die Untersuchung zum Behandlungsende muss für alle Patientinnen und Patienten durchgeführt werden, inklusive (jedoch nicht ausschließlich) in folgenden Fällen:

- Nach Krankheitsprogression/Rezidiv, zu jeglicher Zeit nach dem Behandlungsbeginn, es sei denn, die Behandlung mit Tafasitamab wird trotz Progress fortgesetzt.
- Nach der letzten Studienmedikationsgabe.
- Behandlungsabbruch der Studienmedikation

- ²⁾ Eine telefonische Überlebensnachbeobachtung soll alle 90 Tage (+ 2 Wochen) für eine Dauer von bis zu 5 Jahren nach der ersten Studienmedikationsgabe erfolgen.
- ³⁾ Angaben zur fortwährenden, standardisierten Erhebung bzw. Überprüfung des Überlebensstatus konnten nicht identifiziert werden. Auf Grundlage der Definition von OS anhand des Zeitpunkts der letzten verfügbaren Untersuchung wird von einer kontinuierlichen Erfassung vom ersten Behandlungstag im ersten Zyklus bis zum Behandlungsende (EoT) ausgegangen. Zudem soll 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe eine Sicherheitsnachbeobachtung stattfinden.
- ⁴⁾ PET/CT sollen ab Zyklus 25 nur wenn nötig und nicht mehr als einmal pro Jahr durchgeführt werden.
- ⁵⁾ Die Behandlung, inklusive der Sicherheitsnachbeobachtung und der Überlebensnachbeobachtung, ist ab Zyklus 1 Tag 1 für eine Gesamtdauer von ungefähr 5 Jahren geplant.
- ⁶⁾ Nicht durchzuführen bei Patientinnen und Patienten, welche trotz Progress weiterhin mit Tafasitamab behandelt werden.
- ⁷⁾ Für Patientinnen und Patienten, die trotz Progress/Rezidiv weiterhin mit Tafasitamab behandelt werden sollen, soll eine außerplanmäßige Untersuchung (UV) mit gleichem Vorgehen wie zur EoT-Untersuchung (außer einer PK-Probe) stattfinden, bevor die Behandlung fortgesetzt wird. Sollten diese Erhebungen bereits innerhalb der 2 Wochen vor der UV stattgefunden haben, müssen diese nicht wiederholt werden. PET/CT muss nicht wiederholt werden, sofern diese im vorherigen Zyklus durchgeführt wurden.
- ⁸⁾ Tumormessung mit CT/MRT von Nacken, Brust, Abdomen und Becken mit einem intravenösen Kontrastmittel während der zusätzlichen Behandlungsphase; Zyklus 13–24: Etwa alle 3 Monate ($\pm$ 2 Tage) nach dem jeweiligen vorherigen Scan. Der erste Scan kann 3 Monate nach dem PET/CT-Scan am Tag 28 in Zyklus 12 stattfinden, sodass keine Messung zu Tag 1 im Zyklus 13 notwendig ist und ein längeres Intervall als 3 Monate für die Messung am Tag 1 in Zyklus 16 gestattet ist; ab Zyklus 25: jährlich einmal, etwa ein Jahr ($\pm$ 2 Woche) vom vorherigen Scan. Die Scans müssen an das zentrale Bildgebungslabor übertragen werden.
- ⁹⁾ Eine erneute Knochenmarkbiopsie zur Bestätigung von CR ist nur bei Patientinnen und Patienten nötig, bei welchen vor Behandlungsbeginn eine Beteiligung des Knochenmarks bekannt war.

Abkürzungen: CR: Komplettremission; CT: Computertomographie; EoT: Behandlungsende; EoTV: Untersuchung zum Behandlungsende; F: vollständige körperliche Untersuchung; FU-30: Untersuchung zur Sicherheitsnachbeobachtung 30 Tage nach EoT; L: eingeschränkte körperliche Untersuchung; T: Tag/e; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PK: Pharmakokinetik; UV: außerplanmäßige Untersuchung

2.4 Statistische Methoden

Statistische Analysepläne und berücksichtigter Datenschnitt

Es liegen folgende statistische Analysepläne (SAP) zur Nutzenbewertung vor:

- Version 1, 02. November 2015 (basierend auf Protokollversion 4)
- Version 2, 08. April 2019 (basierend auf Protokollversion 6) mit insgesamt 7 Addenda:
 - o Addendum 1.0, 09. August 2019 (basierend auf Protokollversion 6)
 - o Addendum 2.0, 05. Februar 2020 (basierend auf Protokollversion 6)
 - o Addendum 3.0, 24. Februar 2020 (basierend auf Protokollversion 6)
 - o Addendum 4.0, 10. Juni 2020 (basierend auf Protokollversion 6)
 - o Addendum 5.0, 02. Dezember 2020 (basierend auf Protokollversion 6)
 - o Addendum 6.0, 21. Dezember 2020 (basierend auf Protokollversion 6)
 - o Addendum 7.0, 31. März 2021 (basierend auf Protokollversion 6)

Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse aus 3 Datenschnitten (30. November 2018, 30. November 2019 und 30. Oktober 2020) eingereicht. Es konnte keine Präspezifizierung der Datenschnitte identifiziert werden. Der Datenschnitt für die primäre Analyse hat am 30. November 2018 stattgefunden, sodass lediglich die SAP Version 1 vor dem ersten Datenschnitt finalisiert war. Die vorliegende Nutzenbewertung fußt auf dem aktuellsten Datenschnitt vom 30. Oktober 2020. Zu diesem Zeitpunkt war der SAP in Version 2 inkl. Addendum 4.0 vom 10. Juni 2020 finalisiert. Im Studienbericht (01. März 2021) ist vermerkt, dass die Analysen zum Datenschnitt 30. Oktober 2020 auf dem SAP Version 2.0 inkl. Addendum 6.0 vom 21. Dezember 2020 fußen. Demnach waren die Analysen teilweise nicht präspezifiziert und etwaige Anpassungen können unter Kenntnis der Ergebnisse vorheriger Datenschnitte vorgenommen worden sein.

Analysepopulationen

Gemäß Protokollversion 6 vom 23. Oktober 2017 und somit entsprechend der Planung vor dem primären Datenschnitt wurden folgende Analysepopulationen definiert:

- Full Analysis Set (FAS): Das FAS umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Tafasitamab und mindestens eine Dosis Lenalidomid erhalten haben. Gemäß dem SAP Version 1 muss zu Patientinnen und Patienten im FAS zudem mindestens eine Wirksamkeitserhebung nach Baseline vorliegen, welche jedoch ab SAP Version 2 nicht mehr gefordert ist.
- Sicherheitspopulation (SAF): Die SAF umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Tafasitamab oder Lenalidomid erhalten haben.

Der für den Studienbericht vom 01. März 2021 relevante SAP Version 2.0 Addendum 6.0 (21. Dezember 2020) definiert folgende Analysepopulationen:

- Full Analysis Set (FAS): Das FAS umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Tafasitamab und mindestens eine Dosis Lenalidomid erhalten haben.
- Sicherheitspopulation (SAF): Die SAF umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Tafasitamab oder Lenalidomid erhalten haben und mindestens eine Sicherheitsuntersuchung nach Baseline aufweisen. Tod oder ein Eintrag „kein UE“ gelten jeweils als eine gültige Sicherheitsuntersuchung.

Fehlende Werte und Datenimputation

Bei der Berechnung des OS werden gemäß SAP Version 2 Amendment 6 Patientinnen und Patienten, die am Leben sind oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben, zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Untersuchung zensiert. Für Patientinnen und Patienten, zu denen keinerlei Angabe zum Todestag und -monat oder zum Todesjahr vorliegt, wird der Todestag zum letzten Kontaktzeitpunkt zensiert. Imputationen können bei unvollständigen Werten (Datumsangaben) vorgenommen werden.

Subgruppenanalysen gemäß SAP Version 2.0 Addendum 6.0 (21. Dezember 2020)

Im Rahmen der Studie L-MIND wurde eine Vielzahl von Subgruppenanalysen definiert und durchgeführt. Die geplanten Subgruppenanalysen für OS gemäß SAP Version 2.0 Addendum 6.0 werden im Anhang (Subgruppenanalysen OS gemäß SAP Version 2.0 Addendum 6.0 und Forest-Plot zu durchgeführten Non-Biomarker Subgruppenanalysen OS) aufgeführt.

Über die etwaige Nicht-Durchführung der Analysen kann gemäß Planung anhand der jeweils relevanten Subgruppengrößen entschieden werden.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie L-MIND um eine unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Für die Nutzenbewertung werden Ergebnisse der L-MIND-Studie basierend auf der Sicherheitspopulation (N = 81) und dem Full Analysis Set (N = 80) herangezogen. Eine Person wurde im FAS nicht berücksichtigt, da diese kein Lenalidomid erhielt.

Die Studie ist laufend. Der Verlauf der Studie L-MIND ist bis zum aktuellsten Datenschnitt (30. Oktober 2020) in Tabelle 8 dargestellt. Angaben zu Studienabbrüchen und wesentlichen Protokollverletzungen lagen für den primären Datenschnitt vor, konnten jedoch zum relevanten Datenschnitt (30. Oktober 2020) nicht identifiziert werden. Es haben 37 % der Patientinnen und Patienten die Kombinationsbehandlung mit Tafasitamab und Lenalidomid über 12 Zyklen erfolgreich abgeschlossen. Der überwiegende Anteil (62,7 %, Eigenberechnung) von allen Patientinnen und Patienten (n = 51), der die Kombinationsbehandlung nicht erfolgreich abgeschlossen hat, tat dieses aufgrund eines Rezidivs oder aufgrund von UE (25,5 %, Eigenberechnung). Zum Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 befindet sich keine Person mehr in der Kombinationsbehandlungsphase oder in Behandlung mit Lenalidomid und 19 Patientinnen oder Patienten befinden sich noch in Behandlung mit Tafasitamab. Die mediane Dauer der Kombinationstherapie oder der Monotherapie mit Lenalidomid liegt bei 6,2 Monaten. Es haben 34 Personen die Überlebensnachbeobachtung begonnen und davon haben 26 Personen die Überlebensnachbeobachtung abgebrochen. Der überwiegende Anteil davon ist verstorben (96,2 %). Die mediane gesamte Überlebensnachbeobachtungsdauer liegt bei 42,7 Monaten.

Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie L-MIND, Sicherheitspopulation (Datenschnitt 30.10.2020)

Studie L-MIND	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81 (100 %)
Studienpopulationen, n (%)	
FAS-Population	80 (98,8)
Sicherheitspopulation	81 (100)
Studienabbruch, n (%)	k. A.
Gründe	k. A.
Wesentliche Protokollverletzungen, n (%)	k. A.
Arten	k. A.
Erfolgte Studienmedikationsgabe, n (%)	
Nur Tafasitamab	1 (1,2)
Nur Lenalidomid	0
Tafasitamab + Lenalidomid	80 (98,8)
Personen, welche die Kombinationsbehandlung (12 Zyklen) mit beiden Studienmedikationen erfolgreich abgeschlossen haben, n (%)	30 (37) ¹⁾
Personen, welche die Kombinationsbehandlung (12 Zyklen) mit beiden Studienmedikationen nicht erfolgreich abgeschlossen haben (inklusive primärem Abbruchgrund), n (%)	51 (63) ^{2) 3)}
Nur Tafasitamab abgebrochen	1 (1,2)
Andere	1 (1,2)
Nur Lenalidomid abgebrochen	4 (4,9)
Aufgrund von UE	4 (4,9)

Studie L-MIND	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81 (100 %)
Tafasitamab + Lenalidomid abgebrochen	46 (56,8)
Aufgrund von UE	8 (9,9)
Rezidiv	32 (39,5)
Tod	2 (2,5)
Entzug der Einverständniserklärung	2 (2,5)
Andere	2 (2,5)
Personen, die sich zum Datenschnitt noch in der Kombinationsbehandlung (Zyklus 1–12) befinden, n (%)	0
Personen, die Zykl. 13 Tag 1 mit ≥ 1 Studienmedikation erreicht haben, n (%)	
Tafasitamab-Monotherapie	34 (42)
Personen, die unabhängig vom (nicht/) erfolgreichen Abschluss der Kombinationsbehandlung die Behandlung mit Tafasitamab danach abgebrochen haben (inklusive primärem Abbruchgrund), n (%)	15 (18,5) ⁴⁾
Aufgrund von UE	1 (1,2)
Rezidiv	8 (9,9)
Entzug der Einverständniserklärung	4 (4,9)
Andere ⁵⁾	2 (2,5)
Personen, die zum Datenschnitt nach der Kombinationsbehandlung (ab Zyklus 13) noch Studienmedikation erhalten, n (%)	19 (23,5) ⁶⁾
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation zu jeglicher Zeit (inklusive primärem Abbruchgrund), n (%)	
Tafasitamab	62 (76,5)
Aufgrund von UE	10 (12,3)
Rezidiv	40 (49,4)
Tod	2 (2,5)
Entzug der Einverständniserklärung	6 (7,4)
Andere	4 (4,9)
Lenalidomid	80 (98,8)
Aufgrund von UE	16 (19,8)
Rezidiv	29 (35,8)
Tod	2 (2,5)
Entzug der Einverständniserklärung	2 (2,5)
Nach Abschluss von Zyklus 12 gemäß Protokoll	30 (37,0)
Andere	1 (1,2)
Personen, welche die Überlebensnachbeobachtung nach der Sicherheitsnachbeobachtung begonnen haben, n (%)	34 (42)
Abbruch der Überlebensnachbeobachtung (inklusive primärem Abbruchgrund, n (%)	26 (32,1)
Entscheidung des Prüfpersonals	0
Tod	25 (96,2)
Lost to Follow-up	1 (3,8)
Studienabbruch durch Sponsor	0
Entzug der Einverständniserklärung	0
Andere	0

Studie L-MIND	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81 (100 %)
Mediane Behandlungsdauer in Monaten (min; max) ⁷⁾	9,2 (0,2; 54,7)
Mediane Dauer der Kombinationstherapie oder der Therapie nur mit Lenalidomid in Monaten (min; max) ⁸⁾	n = 80 6,2 (0,1; 12,5)
Mediane Dauer der Monotherapie mit Tafasitamab in Monaten (min; max) ⁹⁾	n = 52 13,9 (0,2; 43,4)
Mediane gesamte Überlebensnachbeobachtungsdauer in Monaten, Median [95%-KI] ^{10) 11) 12)}	42,7 [38,0; 47,2]

¹⁾ Eine Person hat die Therapie mit Lenalidomid in Zyklus 12 aufgrund von UE abgebrochen. Da diese Person in diesem Zyklus bereits 18 Behandlungstage mit Lenalidomid abgeschlossen hatte, wurde diese gezählt, als habe sie die Kombinationsbehandlung mit beiden Studienmedikationen erfolgreich abgeschlossen.

²⁾ Innerhalb der aggregierten Daten (n = 51) ist eine Person enthalten, die nur mit Tafasitamab und nie mit Lenalidomid behandelt wurde.

³⁾ Die aggregierten Daten enthalten gleichzeitige sowie aufeinanderfolgende Abbrüche von Tafasitamab und Lenalidomid. Wenn Studienmedikationen sequentiell und aus unterschiedlichen Gründen abgebrochen wurden, so wurde lediglich die Begründung für den letzten Abbruch aufgeführt.

⁴⁾ Davon haben 13 Patientinnen und Patienten nach erfolgreichem Abschluss der Kombinationsbehandlung die Behandlung mit Tafasitamab abgebrochen.

⁵⁾ „Andere“ beinhaltet hier „Medizinische Entscheidung aufgrund von Komplettremission“ und „Entscheidung des Prüfpersonals“.

⁶⁾ Eine Person befindet sich trotz Progression (lokal) noch unter Behandlung.

⁷⁾ Dabei handelt es sich um die Gesamtbehandlungszeit, d. h. einschließlich der Kombinationstherapie und der anschließenden Monotherapie.

⁸⁾ Berechnet als die Zeit von der ersten Behandlung mit einer Studienmedikation bis zum letzten Behandlungszeitpunkt mit Lenalidomid oder mit Tafasitamab im Rahmen der Kombinationstherapie.

⁹⁾ Berechnet als Zeit von der ersten Behandlung mit Tafasitamab nach dem Behandlungsende von Lenalidomid bis zum letzten Behandlungszeitpunkt mit Tafasitamab.

¹⁰⁾ Full Analysis Set (N = 80)

¹¹⁾ Es ist zu berücksichtigen, dass diese Angaben mit einer umgekehrten Ereigniszeitanalyse berechnet wurden, bei welcher zensierte Patientinnen und Patienten als Ereignisse und Patientinnen und Patienten mit Ereignis als zensiert eingegangen sind (siehe Tabelle 11).

¹²⁾ Es liegen keine Angaben zur Berechnung der Konfidenzintervalle vor.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Das mediane Alter der Studienpopulation lag bei 72 Jahren und der etwas höhere Anteil der Patientinnen und Patienten (55,6 %) war über 70 Jahre alt und männlich (54,3 %). Im Median lag die Krankheitsdauer zum Screening bei 26,9 Monaten und variierte zwischen 7,8 Monaten und 189,3 Monaten. Es hatten jeweils etwa 50 % der Patientinnen und Patienten eine systemische DLBCL-Vortherapie oder mindestens 2 systemische DLBCL-Vortherapien, wobei von der letzteren Patientengruppe 85 % (Eigenberechnung) genau 2 Vortherapien hatten. Im Median lag die letzte DLBCL-Vortherapie 9,2 Monate zurück, wobei die Zeit pro Patientin/Patient zwischen 0,6 Monaten und 121,9 variierte. Etwa 91 % aller Patientinnen und Patienten hatte zu Baseline einen ECOG-Performance-Status (PS) von 0 oder 1, während der überwiegende Anteil der Sicherheitspopulation (59 %, Eigenberechnung) einen International Prognostic Index von 2 oder 3 aufwies. Es waren 42 % der Studienpopulation refraktär gegenüber Rituximab und 18,5 % waren primär refraktär. Informationen zu allen etwaigen CD-20-gerichteten Vortherapien liegen nicht vor. 9 Personen (11,2 %) haben sich vor Studienbeginn einer ASZT unterzogen.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline, Sicherheitspopulation (Datenschnitt 30.10.2020)

Studie L-MIND	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	69,3 (9,53) 72 (41; 86)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> < 65 / ≥ 65 < 70 / ≥ 70	23 (28,4) / 58 (71,6) 36 (44,0) / 45 (55,6)
<i>Geschlecht, n (%)</i> Männlich Weiblich	44 (54,3) 37 (45,7)
<i>Abstammung (genetisch), n (%) ¹⁾</i> Asiatisch Kaukasier/weiß Andere Fehlend	2 (2,5) 72 (88,9) 1 (1,2) 6 (7,4)
<i>BMI (kg/m²), n</i> Median (min; max)	79 27,74 (16,7; 44,8)
<i>Anzahl systemischer DLBCL-Vortherapien zu Studienbeginn, n (%)</i> 1 2 3 4 ≥ 2	40 (49,4) 35 (43,2) 5 (6,2) 1 (1,2) 41 (50,6)
<i>Zeit seit DLBCL-Erstdiagnose in Monaten</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	39,6 (34,9) 26,87 (7,8; 189,3)
<i>Zeit seit Abbruch der letzten DLBCL-Vortherapie oder ASZT in Monaten</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	17,0 (21,8) 9,2 (0,6; 121,9)
<i>Zeit seit DLBCL-Diagnose und erstem Progress/Rezidiv, n (%)</i> ≤ 12 Monate > 12 Monate Unbekannt	19 (23,5) 61 (75,3) 1 (1,2)
<i>Gründe für die Ungeeignetheit für eine ASZT, n (%) ^{2) 3)}</i> Refraktär gegenüber Chemotherapie ⁴⁾ Komorbiditäten ⁵⁾ Hohes Alter ⁶⁾ Ablehnung einer Hochdosis-Chemotherapie (HDC)/ASZT ⁷⁾ Andere Gründe ⁸⁾	N = 80 ³⁾ 18 (22,5) 11 (13,8) 37 (46,3) 13 (16,3) 1 (1,3)
<i>ECOG PS, n (%)</i> 0 1 2	29 (35,8) 45 (55,6) 7 (8,6)
<i>Ann Arbor Disease Staging zu Screening, n (%)</i> Stage I Stage II Stage III Stage IV	4 (4,9) 16 (19,8) 16 (19,8) 45 (55,6)

Studie L-MIND	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81
<i>IPI Kategorie zu Screening, n (%)</i>	
0	5 (6,2)
1	11 (13,6)
2	24 (29,6)
3	24 (29,6)
4	14 (17,3)
5	3 (3,7)
<i>LDH-Level zu Baseline, n (%)</i>	
Innerhalb des Referenzbereichs	36 (44,4)
Außerhalb des Referenzbereichs	45 (55,6)
<i>Zellherkunft basierend auf der immuno-histochemischen/zentralen Pathologie, n (%)</i>	
GCB	39 (48,1)
Non-GCB	22 (27,2)
Fehlend	20 (24,7)
<i>Bulky-Disease^{9) 10)}, n (%)</i>	
Präsent	15 (18,5)
Nicht präsent	65 (80,2)
Fehlend	1 (1,2)
<i>Refraktär gegenüber Rituximab, n (%)</i>	
Ja	34 (42,0)
Nein	46 (56,8)
Unbekannt	1 (1,2)
<i>Refraktär gegenüber der letzten Vortherapie, n (%)</i>	
Ja	36 (44,4)
Nein	45 (55,6)
<i>Primär refraktär, n (%)</i>	
Ja	15 (18,5)
Nein	66 (81,5)
<i>Vorherige ASZT, n (%)</i>	
Ja	9 (11,1)
Nein	72 (88,9)
<i>FcyRIIIa-Affinität, n (%)¹¹⁾</i>	
Hohe Affinität	15 (18,5)
Niedrige Affinität	47 (58)
Fehlend	19 (23,5)
<i>FcyRIIIa-Affinität, n (%)¹²⁾</i>	
Hohe Affinität	26 (32,1)
Niedrige Affinität	34 (42)
Fehlend	21 (25,9)
<i>Personen mit jeglichem transformierten Lymphom, n (%)^{3) 13)}</i>	N = 80 ³⁾ 8 (10)

¹⁾ Pro Person ist die Auswahl von mehr als einer Ethnie möglich.

²⁾ Die Angaben entstammen dem Studienbericht zum primären Datenschnitt (30. November 2018).

³⁾ Full Analysis Set (N = 80)

⁴⁾ Personen, die refraktär gegenüber Chemotherapie sind, umfassen jene, die mithilfe einer Salvagetherapie kein PR oder CR erreicht haben oder die vor Einschluss in die Studie einer SZT unterzogen wurden.

⁵⁾ Alle Personen, die nicht refraktär gegenüber Chemotherapie sind, aber Komorbiditäten mit folgender Definition aufweisen: (a) Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität der Lunge von < 50 % gemäß pulmonalem Funktionstest, (b) Linkshertikuläre Ejektionsfraktion von < 50 % gemäß Multiple Gated Acquisition Echokardiographie oder (c) eine andere Organdysfunktion oder Komorbidität vor Anwendung einer HDC/ASZT mit unakzeptablem Behandlungsrisiko.

- ⁶⁾ Alle Personen, die nicht refraktär gegenüber Chemotherapie ⁴⁾ sind oder Komorbiditäten ⁵⁾ aufweisen, jedoch zu alt (> 70 Jahre) sind.
- ⁷⁾ Alle Personen, die nicht refraktär gegenüber Chemotherapie ⁴⁾ sind, Komorbiditäten ⁵⁾ oder ein zu hohes Alter ⁶⁾ aufweisen, jedoch eine HDC/ASZT ablehnen.
- ⁸⁾ Alle Personen, die nicht den anderen Kategorien ^{4) 5) 6) 7)} entsprechen.
- ⁹⁾ Bulky-Disease ist definiert als das Vorliegen eines längsten Läsionsdiameters von ≥ 7.5 cm (gemäß zentraler radiologischer Untersuchung).
- ¹⁰⁾ Eine Angabe zum Erhebungszeitpunkt (bspw. zu Diagnose, Baseline, während der Studie) konnte nicht identifiziert werden.
- ¹¹⁾ Hohe Affinität ist definiert als FCyRIIIa-158V Homozygosität. Niedrige Affinität ist definiert als FCyRIIIa-158F Homozygosität oder FCyRIIIa-158F/V Heterozygosität.
- ¹²⁾ Hohe Affinität ist definiert als FCyRIIIa-131H Homozygosität. Niedrige Affinität ist definiert als FCyRIIIa-131R Homozygosität oder FCyRIIIa-131H/R Heterozygosität.
- ¹³⁾ Die Klassifikation basiert auf MedDRA Version 21.0.

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; BMI: Body Mass Index; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GCP: Germinal Center B-Cell; HDC: Hochdosis-Chemotherapie; IPI: International Prognostic Index; LDH: Laktatdehydrogenase; SD: Standardabweichung

Exposition mit der Studienmedikation

Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation sind in Tabelle 10 dargestellt. Angaben zur Dauer der Exposition, Anzahl der Zyklen und ggf. Dosiserhöhungen liegen nicht vor.

Tabelle 10: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie L-MIND, Sicherheitspopulation (Datenschnitt 30.10.2020)

Studie L-MIND	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81
Anzahl an Zyklen	
MW (SD)	k. A.
Median (min; max)	k. A.
Dosisanpassungen von Lenalidomid	
Temporäre Unterbrechung ¹⁾ , n (%)	6 (7,4)
Reduktion, n (%)	37 (45,7)
Dosisanpassungen von Tafasitamab	
Temporäre Unterbrechung ¹⁾ , n (%)	61 (75,3)
Reduktion, n (%)	k. A.
Durchschnittliche Dosis von Lenalidomid (mg/Tag) ²⁾	N = 80 ²⁾
MW (SD)	17,18 (4,1)
Median (min; max)	17,85 (6,9; 25)
Durchschnittliche Dosis von Tafasitamab (mg/Tag)	
MW (SD)	k. A.
Median (min; max)	k. A.

¹⁾ Es konnte keine eindeutige Definition für eine „temporäre Unterbrechung“ identifiziert werden. In den primären Ergebnisdarstellungen lagen Inkonsistenzen der Ergebnisse für „temporäre Unterbrechungen“ vor. Diese betreffen in einer abweichenden Darstellung temporäre Unterbrechungen bei 64 Personen zu Tafasitamab und bei 28 Personen zu Lenalidomid.

²⁾ Full Analysis Set (N = 80)

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung

Begleitmedikation und Folgetherapien

Für den primären Datenschnitt liegen Informationen zur Begleitmedikation vor, jedoch konnten keine aggregierten Daten zu etwaigen Begleitmedikationen und Folgetherapien für den Datenschnitt vom 30.10.2020 identifiziert werden. Es werden narrativ Folgetherapien (u. a. Stammzelltransplantationen, CAR-T-Therapie und Behandlung mit Polatuzumab Vedotin) der Patientinnen und Patienten für den Datenschnitt vom 30.10.2020 beschrieben.

3.2 Mortalität

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird der Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 herangezogen. In der Studie L-MIND verstarben zwischen der ersten Dosisgabe bis zum Datenschnitt 51,3 % der Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 11 und Abbildung 2). Es wurden 39 Patientinnen und Patienten zensiert. Eindeutige Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor.

Tabelle 11: Ergebnisse zum Gesamtüberleben¹⁾ in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, FAS-Population)

Studie L-MIND	Tafasitamab + Lenalidomid N = 80
Todesfälle, n (%)	41 (51,3)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	39 (48,8) k. A.
Nachbeobachtungsdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ^{2) 3)}	42,7 [38,0; 47,2]
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ⁴⁾	33,5 [18,3; n. e.]
Überlebenswahrscheinlichkeit (in %), KM-Schätzer [95%-KI] ^{3) 5)}	
zu Monat 12	73,6 [62,2; 82,2]
zu Monat 24	57,2 [45,1; 67,5]
zu Monat 36	47,3 [35,5; 58,2]

¹⁾ OS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der ersten und jeglichen Studienmedikationsgabe bis zum Tod jeglicher Ursache. Gemäß SAP Version 2 Amendment 6 werden Patientinnen und Patienten, die am Leben sind oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben, zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Untersuchung zensiert.

²⁾ Diese Angaben wurden mit einer umgekehrten Ereigniszeitanalyse berechnet, bei welcher zensierte Patientinnen und Patienten als Ereignisse und Patientinnen und Patienten mit Ereignis als zensiert eingegangen sind.

³⁾ Es liegen keine Angaben zur Berechnung der Konfidenzintervalle vor.

⁴⁾ Konfidenzintervalle für den Median wurden mithilfe der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

⁵⁾ Zu diesen Berechnungen konnte keine Präspezifizierung vor dem ersten Datenschnitt identifiziert werden (vgl. Kapitel Statistische Methoden 2.4).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. e.: nicht schätzbar; OS: Gesamtüberleben

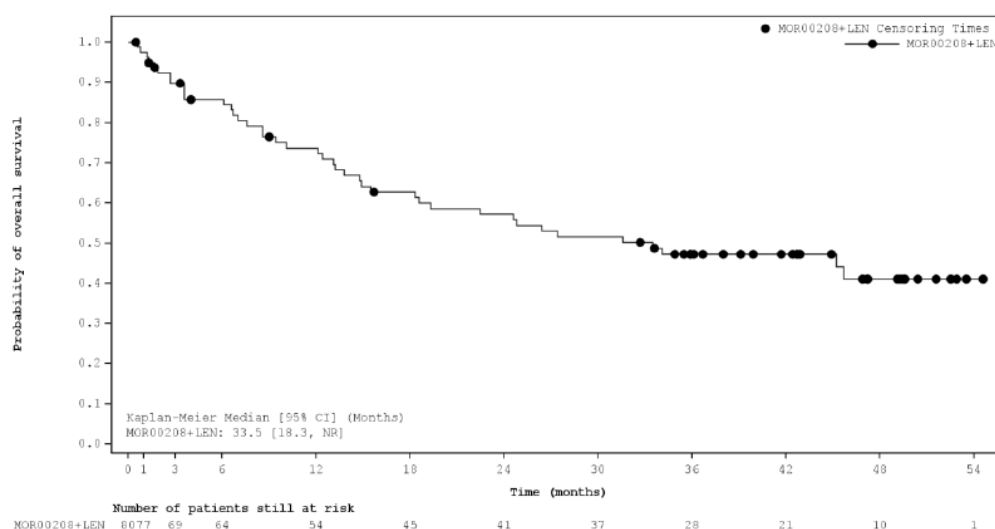


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, FAS-Population) [21]

Abbildungsbeschreibung: Sollten der Median oder die jeweiligen Konfidenzintervalle nicht durch die Kaplan-Meier-Methode errechenbar gewesen sein, so ist NR (not reached, dt. nicht erreicht) angegeben.

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; LEN: Lenalidomid; MOR00208: Tafasitamab; NR: not reached (dt. nicht erreicht)

Eine für die Nutzenbewertung relevante Einschätzung zu etwaigen Unterschieden zwischen einzelnen Subgruppen wurde anhand eines Forest-Plots zu den durchgeführten Subgruppenanalysen vorgenommen (siehe Abbildung 4 im Anhang). Abgesehen von der für das Anwendungsgebiet relevanten Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit zentral pathologisch bestätigter DLBCL zu Baseline werden ausschließlich Ergebnisse zu Subgruppen mit signifikant unterschiedlichen Effekten bzw. sich nicht überlappenden Konfidenzintervallen dargestellt.

In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit zentral bestätigter DLBCL zu Baseline verstarben 54,3 % der Personen bis zum Datenschnitt (siehe Tabelle 12). Es wurden 32 Patientinnen und Patienten zensiert. Eindeutige Angaben zu den Zensierungsgründen liegen nicht vor.

Tabelle 12: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens¹⁾ von Patientinnen und Patienten mit zentral bestätigter DLBCL zu Baseline in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020)

Studie L-MIND	Tafasitamab + Lenalidomid N = 70
Todesfälle, n (%)	38 (54,3)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	32 (45,7) k. A.
Nachbeobachtungsdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ^{2) 3)}	42,7 [36,7; 47,2]
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ⁴⁾	26,4 [14,9; n. e.]
Überlebenswahrscheinlichkeit (in %), KM-Schätzer [95%-KI] ^{3) 5)}	
zu Monat 12	71,1 [58,5; 80,5]
zu Monat 24	53,7 [40,9; 65,0]
zu Monat 36	44,2 [31,8; 55,9]

¹⁾ OS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der ersten und jeglichen Studienmedikationsgabe bis zum Tod jeglicher Ursache. Gemäß SAP Version 2 Amendment 6 werden Patientinnen und Patienten, die am Leben sind oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben, zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Untersuchung zensiert.

²⁾ Diese Angaben wurden mit einer umgekehrten Ereigniszeitanalyse berechnet, bei welcher zensierte Patientinnen und Patienten als Ereignisse und Patientinnen und Patienten mit Ereignis als zensiert eingegangen sind.

³⁾ Es liegen keine Angaben zur Berechnung der Konfidenzintervalle vor.

⁴⁾ Konfidenzintervalle für den Median wurden mithilfe der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

⁵⁾ Zu diesen Berechnungen konnte keine Präspezifizierung vor dem ersten Datenschnitt identifiziert werden (vgl. Kapitel 2.4).

Abkürzungen: DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. e.: nicht schätzbar; OS: Gesamtüberleben

Von den Subgruppenanalyseergebnissen zum Gesamtüberleben konnten lediglich zur Analyse nach IPI-Score nicht überlappende Konfidenzintervalle zu Monat 30 zwischen den Subgruppen identifiziert werden. Die Ergebnisse der diesbezüglichen Subgruppenanalyse sind in Tabelle 13 sowie in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 3 dargestellt. Dabei zeigt sich mit 27 (67,5 %) gegenüber 14 (35 %) Todesfällen eine höhere Sterberate in der Subgruppe mit intermediär-hohem und hohem Risiko gegenüber jener mit niedrigem und niedrig-intermediärem Risiko. Zensierungsgründe liegen nicht vor.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens¹⁾ nach IPI-Score²⁾ der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, FAS-Population)

Studie L-MIND	Tafasitamab + Lenalidomid N = 80	
	Niedriges und niedriges- intermediäres Risiko N = 40	Intermediär- hohes und hohes Risiko N = 40
Todesfälle, n (%)	14 (35)	27 (67,5)
Zensierungen, n (%) Zensierungsgrund	26 (65) k. A.	13 (32,5) k. A.
Nachbeobachtungsdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ^{3) 4)}	42,4 [38; 46,9]	42,9 [32,7; 50,4]
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ⁵⁾	n. e. [33,5; n. e.]	14,8 [8,6; 24,6]
Überlebenswahrscheinlichkeit (in %), KM-Schätzer [95%-KI] ^{4) 6)}		
zu Monat 12	87,0 [71,6; 94,4]	59,9 [42,4; 73,6]
zu Monat 24	76,5 [59,6; 87,0]	36,5 [21,1; 52,0]
zu Monat 36	63,2 [45,9; 76,3]	30,4 [16,2; 45,9]

¹⁾ OS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der ersten und jeglichen Studienmedikationsgabe bis zum Tod jeglicher Ursache. Gemäß SAP Version 2 Amendment 6 werden Patientinnen und Patienten, die am Leben sind oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben, zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Untersuchung zensiert.

²⁾ Der IPI-Score reicht von 0 bis 5 Punkten und ist kategorisiert in ein „niedriges und niedriges-intermediäres Risiko“ (0–2) sowie ein „intermediär-hohes und hohes Risiko“ (3–5).

³⁾ Diese Angaben wurden mit einer umgekehrten Ereigniszeitanalyse berechnet, bei welcher zensierte Patientinnen und Patienten als Ereignisse und Patientinnen und Patienten mit Ereignis als zensiert eingegangen sind.

⁴⁾ Es liegen keine Angaben zur Berechnung der Konfidenzintervalle vor.

⁵⁾ Konfidenzintervalle für den Median wurden mithilfe der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

⁶⁾ Zu diesen Berechnungen konnte keine Präspezifizierung vor dem ersten Datenschnitt identifiziert werden (vgl. Kapitel 2.4).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; IPI: International Prognostic Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; n. e.: nicht schätzbar; OS: Gesamtüberleben

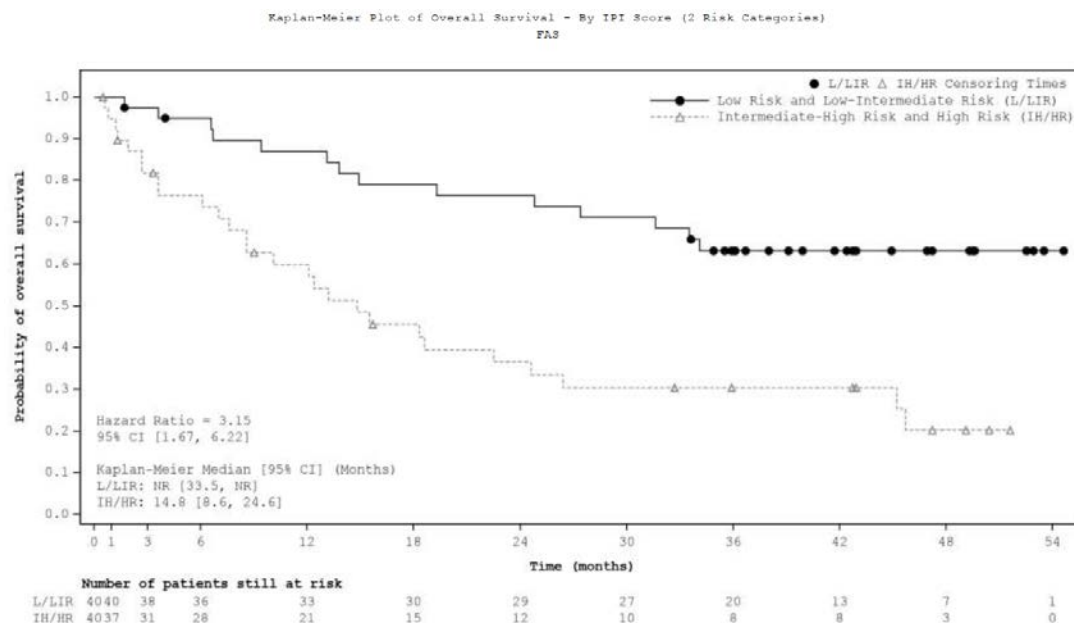


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zur Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens nach IPI-Score der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, FAS-Population) [21]

Abbildungsbeschreibung: Sollten der Median oder die jeweiligen Konfidenzintervalle nicht durch die Kaplan-Meier-Methode errechenbar gewesen sein, so ist NR (not reached, dt. nicht erreicht) angegeben. Der IPI-Score reicht von 0 bis 5 Punkten und ist kategorisiert in ein „niedriges und niedriges-intermediäres Risiko“ (0–2) sowie ein „intermediär-hohes und hohes Risiko“ (3–5). Das Hazard Ratio und die 95%-Konfidenzintervalle für „intermediär-hohes und hohes Risiko“ (IH/HR) versus „niedriges und niedriges-intermediäres Risiko“ (L/LIR) basieren auf einem univariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Adjustierung der IPI-Risikokategorie als Covariate.

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall; FAS: Full Analysis Set; IH/HR: Intermediate-High Risk and High Risk (dt. intermediär-hohes und hohes Risiko); IPI: International Prognostic Index; L/LIR: Low Risk and Low-Intermediate Risk (dt. niedriges und niedriges-intermediäres Risiko); NR: not reached (dt. nicht erreicht)

3.3 Morbidität

3.3.1 B-Symptomatik

Die Ergebnisse zur B-Symptomatik sind Tabelle 14 zu entnehmen. Ergebnisse zu Zyklen mit Rücklaufquoten unter 70 % sind nicht dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse zur B-Symptomatik ¹⁾ in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, FAS-Population)

Tafasitamab + Lenalidomid N = 80				
Studie L-MIND	Baseline ²⁾	Zyklus 2 Tag 1	Zyklus 3 Tag 1	Zyklus 4 Tag 1
Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb der vergangenen 6 Monate, n (%)				
Vorliegend	4 (5)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)
Nicht vorliegend	76 (95)	69 (86,3)	63 (78,8)	55 (68,8)
Unbekannt	0	0	0	0
Fehlend	0	10 (12,5)	16 (20)	24 (30)
Wiederkehrendes unerklärliches Fieber (> 38 °C) an allen vergangenen 3 Tagen ohne Infekt, n (%)				
Vorliegend	1 (1,3)	0	0	0
Nicht vorliegend	79 (98,8)	70 (87,5)	64 (80)	55 (68,8)
Unbekannt	0	0	0	0
Fehlend	0	10 (12,5)	16 (20)	25 (31,3) ³⁾
Durchnässender Nachtschweiß ohne Infekt, n (%)				
Vorliegend	7 (8,8)	0	0	0
Nicht vorliegend	73 (91,3)	70 (87,5)	64 (80)	55 (68,8)
Unbekannt	0	0	0	0
Fehlend	0	10 (12,5)	16 (20)	25 (31,3) ³⁾

¹⁾ Die Auswertung der B-Symptomatik erfolgte deskriptiv als Anzahl und relative Anteile der Patientinnen und Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eines der o. g. Symptome oder Anzeichen aufwiesen.

²⁾ Baseline ist vorliegend definiert als letzte zur Verfügung stehende Messung, inklusive ungeplanter Messungen, am oder vor dem Startdatum der Studienmedikationsgabe.

³⁾ Zum vorliegenden Symptom wird eine Rücklaufquote von 70 % unterschritten. Da zu einem Symptom jedoch eine Rücklaufquote von 70 % vorliegt, werden zur besseren Übersicht Ergebnisse zur gesamten B-Symptomatik dargestellt.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set

3.4 Lebensqualität

Innerhalb der Studie L-MIND wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

Die Behandlungsdauer der Studienpopulation beträgt bis zum Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 im Median 9,2 Monate (siehe Tabelle 8). Die Nachbeobachtung zum Auftreten von Sicherheitsereignissen erfolgt kontinuierlich während der Therapie mit Tafasitamab bis zu 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe. Zudem soll jegliches bekannte unerwünschte Ereignis, welches nach der UE-Berichterstattungszeit (von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikationsgabe) auftritt, als UE berichtet werden, sofern es im Zusammenhang mit der Studienmedikationsgabe steht. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für das Auftreten von Sicherheitsereignissen liegen nicht vor.

Bis zum zur Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 sind bei allen Patientinnen und Patienten UE aufgetreten (Tabelle 15). Bei 77,8 % der Studienpopulation wurden UE des CTCAE-Grades ≥ 3 und bei 53,1 % SUE dokumentiert. 20 Personen (24,7 %) brachen eine der beiden Therapien und die Hälfte davon (n = 10) beide Studienmedikationsgaben aufgrund von UE ab.

Tabelle 15: Zusammenfassung der UE ¹⁾ in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, Sicherheitspopulation)

Studie L-MIND Personen mit mindestens einem ...	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81
UE, n (%)	81 (100)
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 , n (%)	63 (77,8)
SUE, n (%) ²⁾	43 (53,1)
UE führte zum Abbruch von mindestens einer Studienmedikation, n (%) ³⁾	
von Tafasitamab	20 (24,7)
von Lenalidomid	12 (14,8)
von Tafasitamab und Lenalidomid	18 (22,2)
	10 (12,3)

¹⁾ UE sind definiert als jegliches UE, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt oder zu welchem nach diesem Zeitraum davon ausgegangen wird, dass es im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht (siehe Erfassungsmethodik in Kapitel 2.3.4).

²⁾ Tode, die im Zusammenhang mit einer Krankheitsprogression stehen, werden nicht als (schwerwiegende) UE gezählt.

³⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Progression, unakzeptabler Toxizität oder Abbruch aus anderem Grund (siehe Fußnote 3 Tabelle 4), je nachdem was zuerst auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit konkurrierende Ereignisse dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Raten eingeschränkt ist.

Abkürzungen: NCI-CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) sind in Tabelle 16 dargestellt. Am häufigsten, nämlich bei über 60 % der Patientinnen und Patienten, traten UE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (72,8 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (65,4 %) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (64,2 %) auf. Insgesamt liegen zu 16 SOC Inzidenzen von ≥ 10 % vor. Davon weisen 8 SOC keine PT von über 10 % auf.

Tabelle 16: UE ¹⁾ mit Inzidenz ≥ 10 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, Sicherheitspopulation)

MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (72,8)
Bronchitis	13 (16,0)
Pneumonie	10 (12,3)
Harnwegsinfektion	10 (12,3)
Atemwegsinfektion	9 (11,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	53 (65,4)
Neutropenie	41 (50,6)
Anämie	30 (37,0)
Thrombozytopenie	25 (30,9)
Leukopenie	12 (14,8)
Febrile Neutropenie	10 (12,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	52 (64,2)
Diarrhoe	29 (35,8)
Obstipation	14 (17,3)
Übelkeit	12 (14,8)
Erbrechen	12 (14,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	47 (58,0)
Asthenie	20 (24,7)
Ödem peripher	19 (23,5)
Fieber	19 (23,5)
Fatigue	14 (17,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (54,3)
Verminderter Appetit	18 (22,2)
Hypokaliämie	15 (18,5)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	43 (53,1)
Rückenschmerzen	16 (19,8)
Muskelkrämpfe	12 (14,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	42 (51,9)
Husten	22 (27,2)
Dyspnoe	10 (12,3)
Untersuchungen	39 (48,1)
C-reaktives Protein erhöht	9 (11,1)

MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81 n (%)
Erkrankungen des Nervensystems ²⁾	39 (48,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ²⁾	39 (48,1)
Gefäßerkrankungen ²⁾	24 (29,6)
Erkrankungen der Nieren und des Harnweges ²⁾	17 (21,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ²⁾	16 (19,8)
Herzerkrankungen ²⁾	15 (18,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ²⁾	15 (18,5)
Psychiatrische Erkrankungen ²⁾	13 (16,0)

¹⁾ UE sind definiert als jegliches UE, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt oder zu welchem nach diesem Zeitraum davon ausgegangen wird, dass es im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht (siehe Erfassungsmethodik in Kapitel 2.3.4). UE werden anhand MedDRA Version 21.0 kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse gezählt.

²⁾ Kein diesbezüglicher PT liegt über 10 %.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Schwere unerwünschte Ereignisse

Die aufgetretenen UE des CTCAE-Grades ≥ 3 nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 5 % sind in Tabelle 17 abgebildet. Am häufigsten, nämlich zu ca. 57 % der Patientinnen und Patienten, wurden schwere UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ berichtet. UE im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden von etwa 30 % der Studienteilnehmenden berichtet und zu knapp 10 % der Studienpopulation wurden Herzerkrankungen erfasst. Insgesamt liegen die Inzidenzen von 10 SOC bei über 5 %.

Tabelle 17: UE ¹⁾ des CTCAE-Grades ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, Sicherheitspopulation)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	46 (56,8)
Neutropenie	40 (49,4)
Thrombozytopenie	14 (17,3)
Febrile Neutropenie	10 (12,3)
Leukopenie	9 (11,1)
Anämie	6 (7,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (29,6)
Pneumonie	8 (9,9)
Herzerkrankungen ²⁾	8 (9,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ²⁾	7 (8,6)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81 n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (8,6)
Hypokaliämie	5 (6,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ²⁾	7 (8,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ²⁾	7 (8,6)
Untersuchungen ²⁾	5 (6,2)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen ²⁾	5 (6,2)
Gefäßerkrankungen ²⁾	5 (6,2)

¹⁾ UE sind definiert als jegliches UE, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt oder zu welchem nach diesem Zeitraum davon ausgegangen wird, dass es im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht (siehe Erfassungsmethodik in Kapitel 2.3.4). UE werden anhand MedDRA Version 21.0 kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse gezählt.

²⁾ Kein diesbezüglicher PT liegt über 5 %.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE sind in der Tabelle 18 dargestellt. Am häufigsten wurden SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (25,9 %) berichtet. SUE mit Inzidenzen von ≥ 5 % wurden in 5 weiteren SOC von 6 bis 7 Patientinnen und Patienten (d. h. jeweils 7,4 oder 8,6 %) berichtet.

Tabelle 18: SUE ¹⁾²⁾ mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, Sicherheitspopulation)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (25,9)
Pneumonie	7 (8,6)
Erkrankungen des Nervensystems ³⁾	7 (8,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (7,4)
Febrile Neutropenie	5 (6,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ³⁾	6 (7,4)
Herzerkrankungen ³⁾	6 (7,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ³⁾	6 (7,4)

¹⁾ UE sind definiert als jegliches UE, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt oder zu welchem nach diesem Zeitraum davon ausgegangen wird, dass es im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht (siehe Erfassungsmethodik in Kapitel 2.3.4). UE werden anhand MedDRA Version 21.0 kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse gezählt.

²⁾ Tode, die im Zusammenhang mit einer Krankheitsprogression stehen, werden gemäß Operationalisierung nicht als (schwerwiegende) UE gezählt.

³⁾ Kein diesbezüglicher PT liegt über 5 %.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse waren im Protokoll spezifiziert: Tumor-Flare-Reaktion, Tumoralysesyndrom, sekundäre Primärmalignome, Infusionsreaktionen, allergische Reaktionen auf die Studienmedikation vom Grad ≥ 3 , Zytokin-Freisetzungssyndrom und Überdosen. Nicht zu allen präspezifizierten AESI konnten Angaben in den Studienunterlagen identifiziert werden (siehe Tabelle 19). Es wurde eine Vielzahl nicht präspezifizierter AESI berichtet. Alle UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: UE ¹⁾ von besonderem Interesse (AESI) in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, Sicherheitspopulation)

Kategorie von besonderem Interesse, Preferred Term	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81 n (%)
Hautausschlag ²⁾	30 (37)
Pruritus	8 (9,9)
Hautausschlag	7 (8,6)
Allergische Dermatitis	4 (4,9)
Makulopapillärer Ausschlag	4 (4,9)
Trockene Haut	3 (3,7)
Erythema	3 (3,7)
Ekzem	2 (2,5)
Hautläsion	2 (2,5)
Dermatitis	1 (1,2)
Papula	1 (1,2)
Psoriasis	1 (1,2)
Erythematöser Hautausschlag	1 (1,2)
Papulöser Hautausschlag	1 (1,2)
Juckreiz	1 (1,2)
Rebound Psoriasis	1 (1,2)
Toxischer Hautausschlag	1 (1,2)
Erkrankungen des Harnweges ²⁾	15 (18,5)
Harnwegsinfektion	10 (12,3)
Harnwegsinfektion mit Escherichia	4 (4,9)
Bakterielle Harnwegsinfektion	2 (2,5)
Harnwegsinfektionen mit Enterokokken	1 (1,2)
Infektiöse Lungenentzündung ³⁾	9 (11,1)
Pneumonie	9 (11,1)
Bronchopulmonale Aspergillose	1 (1,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (9,9)

Kategorie von besonderem Interesse, Preferred Term	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81 n (%)
Tumor-Flare-Reaktion	3 (3,7)
Basalzellkarzinom	2 (2,5)
Bowen-Krankheit	1 (1,2)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (1,2)
Myeloproliferative Neubildung	1 (1,2)
Sepsis ²⁾	4 (4,9)
Klebsiella-Sepsis	1 (1,2)
Neutropenische Sepsis	1 (1,2)
Sepsis	1 (1,2)
Streptokokken-Sepsis	1 (1,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (3,7)
Allergische Dermatitis	3 (3,7)
Präspezifizierte AESI	
Tumor-Flare-Reaktion	3 (3,7)
Tumorlysesyndrom	0
Sekundäre Primärmalignome	k. A.
Infusionsreaktionen	k. A.
Allergische Reaktionen auf die Studienmedikation vom Grad ≥ 3	k. A.
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0
Überdosen	0

¹⁾ UE sind definiert als jegliches UE, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt oder zu welchem nach diesem Zeitraum davon ausgegangen wird, dass es im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht (siehe Erfassungsmethodik in Kapitel 2.3.4). UE werden anhand MedDRA Version 21.0 kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Kategorie von besonderem Interesse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Kategorie gezählt.

²⁾ Ereignisse, die zu Hautausschlag, Erkrankungen des Harnweges und Sepsis zugeordnet werden, werden gemäß CMQ definiert.

³⁾ Infektiöse Lungenentzündung ist definiert gemäß dem SMQ 20000231, enger Anwendungsbereich.

Abkürzungen: AESI: UE von besonderem Interesse; CMQ: Customized MedDRA Queries k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tafasitamab

Die vorliegende Bewertung von Tafasitamab bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt. Tafasitamab ist in einer Dosierung von 12 µg/kg zugelassen und wird in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie angewendet [4].

Tafasitamab wurde durch die EMA bedingt zugelassen (Conditional Marketing Authorisation, CMA). Die Zulassung geht mit der Forderung einer weiteren einarmigen Studie zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tafasitamab in Verbindung mit Lenalidomid in der vorliegenden Indikation einher. Diese Studie soll auf Grundlage eines von der EMA akzeptierten Protokolls und mit einem optimierten Studiendesign bis Dezember 2026 durchgeführt werden [3]. Für die Bewertung liegen Daten der noch laufenden pivotalen Phase-II-Studie L-MIND vor. Das Studienende wird im November 2022 erwartet [33]. Außerdem wurden Ergebnisse der indirekten Vergleiche mit den retrospektiven Beobachtungsstudien RE-MIND und RE-MIND2 eingereicht. Während RE-MIND im EPAR explorativ dargestellt ist, scheint RE-MIND2 der EMA nicht vorgelegt worden zu sein.

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.). Demnach sollten etwa 3 Monate nach Studienbeginn keine Einschlüsse von Personen mit der geänderten Definition einer primären Refraktärität mehr gestattet worden sein. Außerdem sind hinsichtlich der Einschlusskriterien relevante Details zu berücksichtigen, welche die DLBCL-Diagnostik und die fehlende Eignung zur ASZT betreffen. Hinsichtlich der DLBCL-Diagnostik musste zum Studieneinschluss eine lokale Biopsie eines Lymphknotens oder von einem anderen pathologischen Gewebe zur diagnostischen Bestätigung des DLBCL vorliegen. Diese wurde allerdings erst im späteren Verlauf zentral überprüft. Sollte ein abweichendes Ergebnis der retrospektiven zentralen Pathologie vorgelegen haben und sollten Betroffene bereits die Behandlung gestartet haben, so konnten diese Teilnehmenden in der Studie verbleiben. Insgesamt wurde bei 10 Personen (12,3 %) aller Studienteilnehmenden (N = 81) DLBCL nicht zentral bestätigt. Es konnten keine aggregierten Informationen zu einer etwaigen anderweitigen oder einer gänzlich fehlenden zentralen Diagnosestellung dieser 10 Personen in den Studienunterlagen identifiziert werden. Direkte endpunktspezifische Vergleiche dieser beiden Subgruppen lagen nicht vor. Einzelauswertungen und weitere Subgruppenanalysen innerhalb der Subgruppe der zentral bestätigten DLBCL-Patientinnen und -Patienten wurden im Studienverlauf spezifiziert und größtenteils berichtet. Bezüglich des Kriteriums einer fehlenden Eignung zur ASZT wurden zwar abgestufte Begründungen im Rahmen der Baselinecharakteristika aufgeführt (siehe Tabelle 9), jedoch konnten keine präspezifizierten, einheitlichen Entscheidungskriterien/-abstufungen zur Eignung zur ASZT in den Studienprotokollen identifiziert werden, sodass jedwede Entscheidung darüber potentiell in Abhängigkeit vom jeweiligen Prüfpersonal variieren konnte. Es ist außerdem

zu berücksichtigen, dass Patientinnen und Patienten, die eine HDC/ASZT ablehnen ($\geq 16,3\%$), nicht der Zulassungspopulation entsprechen und dass gemäß EMA bezüglich der Subgruppe von Personen, die eine HDC/ASZT ablehnen, jedoch für eine ASZT infrage kämen, ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann [3].

In der Gesamtschau erscheint demnach zwar eine teilweise Übereinstimmung der Ein- und Ausschlusskriterien mit den Eigenschaften der Zulassungspopulation gegeben, jedoch wurden Patientinnen und Patienten mit primärer Refraktärität von der Studie – weitestgehend – ausgeschlossen (siehe Kapitel 4.2.1 Studienpopulation für Einzelheiten). Weiterhin bestehen Unsicherheiten bezüglich der abschließenden Diagnostik der Grunderkrankung und der Eignung für eine ASZT in der Studienpopulation im Vergleich zur Zielpopulation.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die Studie L-MIND. Die durch den pU eingereichten indirekten Vergleiche mit den retrospektiven Beobachtungsstudien RE-MIND und RE-MIND2 werden in den Kapiteln 4.2.2 und 4.2.3 näher diskutiert. Für die Nutzenbewertung werden diese nicht herangezogen.

Aus der Berichtsqualität der Studienunterlagen von L-MIND resultieren einige Unklarheiten. 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. Addenda zu SAP Version 2 beschreiben zwar als alleinstehende Kapitel Änderungen in der Originalversion, beziehen sich jedoch neben der Originalversion auch auf vorangegangene Addenda, um diesbezüglich Änderungen vorzunehmen. Eine abschließende Übersicht über die tatsächlich geplanten Analysen liegt nicht vor und es bedarf daher dem manuellen Nachverfolgen, Aufnehmen und wiederholten Löschen von Analyseplanangaben aus einer Originalversion und – vorliegend relevant – 6 Addenda. Angaben, warum geplante Analysen nicht durchgeführt wurden und Hintergründe zu Änderungen konnten häufig nicht identifiziert werden. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die Analysen zum Datenschnitt 30. Oktober 2020 auf dem SAP Version 2.0 inkl. Addendum 6.0 vom 21. Dezember 2020 basieren. Zu diesem kann nicht ausgeschlossen werden, dass etwaige Analyseplanänderungen unter Kenntnis der Ergebnisse der ersten beiden Datenschnitten (November 2018 und November 2019) vorgenommen wurden.

In der Gesamtschau schränkt die Berichtsqualität der Studienunterlagen die Aussagekraft der Ergebnisse ein.

4.2.1 L-MIND

Die Studie L-MIND ist eine laufende multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Lenalidomid kombiniert mit Tafasitamab bei Patientinnen und Patienten über 18 Jahren mit R/R DLBCL. Tafasitamab (12 mg/kg) und Lenalidomid (Anfangsdosis 25 mg) sollen in L-MIND für bis zu 12 Zyklen (mit je 28 Tagen) in Kombination verabreicht werden, gefolgt von einer Monotherapie mit Tafasitamab bis zum Progress bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer stabilen Erkrankung oder über einen Progress hinaus gemäß Risiko-/Nutzeinschätzung des Prüfpersonals (für Einzelheiten siehe

Tabelle 4). 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe soll eine Sicherheitsnachbeobachtung und darauffolgend eine telefonische Überlebensnachbeobachtung alle 90 Tage für eine Dauer von bis zu 5 Jahren nach der ersten Studienmedikationsgabe erfolgen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Verlauf der Studie ergänzt, erweitert und verändert. Wesentlichere Änderungen wurden zwar bereits etwa 3 Monate nach Studienbeginn mit Protokollversion 5 definiert, jedoch liegen keine Informationen dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten unter welcher Protokollversion eingeschlossen oder ausgeschlossen wurden. Dabei hat sich mit Protokollversion 5 u. a. die zeitliche Komponente der Definition des Ausschlusskriteriums einer primären refraktären Erkrankung von < 3 Monate auf < 6 Monate nach der Beendigung der Erstlinientherapie geändert (siehe Tabelle 3). Aus den Baselinecharakteristika geht hervor, dass in der Studienpopulation trotz des Ausschlusskriteriums von Patientinnen und Patienten mit primär refraktärer Erkrankung 18,5 % (n = 15) der Patientinnen und Patienten eine solche Refraktärität aufweisen. Auch wenn nicht explizit aufgeführt wird, dass diese Personen unter der vorherigen Definition mit kürzerer zeitlichen Komponente (bis Protokollversion 5: < 3 Monate) eingeschlossen wurden, erscheint dieses eine mögliche Erklärung für den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit primär refraktärer Erkrankung. Eine Bestätigung dieser möglichen Begründung würde gleichzeitig einen Einschluss von ≤ 15 Personen unter Protokollversion 4, d. h. vor umfassenderen Veränderungen der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 2.2 Protokolländerungen), bedeuten. Aufgrund der mangelnden Berichtsqualität der Studienunterlagen (s. o.) und der fehlenden Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die je Protokoll eingeschlossen wurden, kann die Relevanz der jeweiligen Protokolländerungen jedoch nicht abschließend beurteilt werden.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben, die B-Symptomatik sowie die Unerwünschten Ereignisse (inklusive SUE und AESI). Es wurden weitere Endpunkte erhoben, diese waren jedoch keine patientenrelevanten Endpunkte. Ergebnisse liegen zu den Datenschnitten vom 30. November 2018, vom 30. November 2019 und vom 30. Oktober 2020 vor. Zu keinem der Datenschnitte konnte eine Präspezifizierung identifiziert werden, jedoch wurden alle Datenschnitte im EPAR dargestellt. Die Datenschnitte vom 30. November 2018 und 2019 wurden im Dossier zur Zulassung an die EMA eingereicht. Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 wurden als Antwort auf Rückfragen der EMA nachgereicht [3]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der zurzeit aktuellste Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 herangezogen.

Studienpopulation

Im Median waren die 81 Patientinnen und Patienten 72 Jahre alt. Es wurden etwas mehr Männer (54,3 %) als Frauen in die Studie eingeschlossen und die überwiegende Mehrheit war kaukasisch (88,9 %). Im Median lag die Krankheitsdauer zum Screening bei 26,9 Monaten und variierte zwischen 7,8 Monaten und 189,3 Monaten. Die deutliche Mehrzahl der Patientinnen und Patienten wies entweder eine (49,4 %) oder 2 (42,3 %) systemische DLBCL-Vortherapien zu Studienbeginn auf. Etwas mehr als ein Drittel der Studienpopulation wies einen ECOG-PS von 0 auf, während etwas mehr als die Hälfte einen ECOG-PS von 1 und nur knapp 9 % einen ECOG-PS von 2 aufwies. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation (59 %, Eigenberechnung) hatte einen International Prognostic Index von 2 oder 3, während etwa 14 % einen IPI von 1 und etwa 17 % einen Score von 4 aufwiesen. Nur etwa 6 % hatten einen IPI-Score von 0 und nur etwa 4 % einen IPI-Score von 5. Es waren 42 % der Studienpopulation refraktär gegenüber Rituximab und 18,5 % waren primär refraktär, obwohl letzteres den Ausschlusskriterien widerspricht (siehe oben).

Informationen zu allen etwaigen CD-20-gerichteten Vortherapien liegen nicht vor, weshalb nicht beurteilt werden kann, ob alle Studienteilnehmenden gemäß Einschlusskriterien mindestens eine CD-20-gerichtete Vortherapie erhielten. 9 Personen (11,2 %) haben sich vor Studienbeginn bereits einer ASZT unterzogen. Aggregierte Informationen zu Begleitmedikation und Folgetherapien konnten trotz einer geplanten Erfassung beider nicht für den aktuellen Datenschnitt identifiziert werden. Auch fehlen zum Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 Angaben zu Studienabbrüchen und wesentlichen Protokollverletzungen.

Zum Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 befindet sich keine Person mehr in der Kombinationsbehandlungsphase oder in Behandlung mit Lenalidomid und 19 Patientinnen oder Patienten befinden sich noch in Behandlung mit Tafasitamab. Wie viele Patientinnen und Patienten insgesamt über einen Progress hinaus weiter mit Tafasitamab behandelt wurden oder werden, konnte nicht identifiziert werden. Es haben 34 Personen die Überlebensnachbeobachtung begonnen und davon haben 26 Personen diese abgebrochen. Der überwiegende Anteil davon ist verstorben (96,2 %).

Zusammenfassend ist der relativ große Stichprobenumfang an Patientinnen und Patienten mit DLBCL hervorzuheben, der möglicherweise auch eine kontrollierte Studie zugelassen hätte. Da jedoch die Studie ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde, kann eine vergleichende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht vorgenommen werden, wie dies in einer vergleichenden randomisierten Studie möglich gewesen wäre. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe wird das Verzerrungspotential der Studie L-MIND als hoch bewertet. Darüber hinaus schränken Unklarheiten zur Übereinstimmung der Studien- und Zielpopulation sowie die mangelhafte Berichtsqualität zur Beschreibung der Operationalisierung der Endpunkte, zu Protokolländerungen und zur Planung der statistischen Analysen die Verlässlichkeit der Ergebnisse weiter ein.

4.2.2 RE-MIND (externe Kontrollstudie, indirekter Vergleich)

Mit den für die Nutzenbewertung eingereichten Unterlagen wurde die Studie RE-MIND vorgelegt, die jedoch vom pU im Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde. Bei der Studie RE-MIND handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie von Patientinnen und Patienten mit R/R DLBCL, die mit Lenalidomid behandelt wurden. Die Informationen wurden aus Patientenakten extrahiert. Der pU legt vollständige Unterlagen, Studienprotokoll [11] und SAP inkl. Amendments [10] sowie einen Studienbericht inkl. Amendment [9] vor. Die externe Kontrollstudie RE-MIND wurde zur Berechnung eines indirekten Vergleichs für die zulassungsrelevante Studie L-MIND verwendet. Für den indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator wurde auf ein Propensity Score Matching zurückgegriffen, um die Adjustierung für Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zwischen den Studien L-MIND und RE-MIND zu ermöglichen.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich zwischen L-MIND und RE-MIND wird für die Nutzenbewertung von Tafasitamab nicht herangezogen. Die maßgeblichen Gründe sind die Unsicherheiten bezüglich Ähnlichkeit sowie die tatsächlich beobachtbaren Unterschiede zwischen den Studienpopulationen des indirekten Vergleichs und die fehlende Angabe des Therapiezeitraums der Patientinnen und Patienten der externen Kontrollstudie RE-MIND. Für den indirekten Vergleich wurde ein Propensity Score Matching zwischen Patientinnen und Patienten der Studien L-MIND und RE-MIND hinsichtlich der folgenden Faktoren durchgeführt: Alter, Ann Arbor Stage, Refraktärität gegenüber der letzten Therapielinie, Anzahl Vortherapien, primäre Refraktärität, vorherige ASZT, erhöhte LDH-Level, Neutropenie, Anämie. Diese berücksichtigten

Faktoren erscheinen relevant für die Adjustierung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Neben den angewendeten Matchingfaktoren wurde der IPI als Matchingfaktor seitens des pU mit einer Zulassungsbehörde eruiert [43]. Der IPI wurde jedoch später beim Matching nicht berücksichtigt. Insbesondere Krankheitsschwere, abgebildet durch den ECOG-Status und IPI, sind wichtige prognostische Faktoren, die zur Generierung valider Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu berücksichtigen sind [3]. Die vollständige Berücksichtigung der relevanten und erhobenen Matchingfaktoren scheint demnach beim indirekten Vergleich zwischen L-MIND und RE-MIND nicht gegeben. Dies kann teils an fehlenden Werten in den Angaben zu den Patientencharakteristika liegen. Für ECOG-Status bzw. IPI fehlten für die gematchte Population der RE-MIND-Studie 13 bzw. 37 % der Werte. Bei den verbleibenden Patientinnen und Patienten ist der Anteil Personen mit einem niedrigen IPI (zwischen 0 und 2 Punkten) und einem niedrigen ECOG-Score (zwischen 0 und 1) in der L-MIND-Studie höher im Vergleich zur RE-MIND-Studie. Sensitivitätsanalysen wurden zwar für ECOG-PS, aber nicht für IPI als Matchingfaktor vorgelegt.

Für bestimmte Patientencharakteristika der RE-MIND-Studie liegen keine Angaben vor, sodass ein Vergleich zur L-MIND-Studie zu möglicherweise prognostischen Faktoren nicht vorgenommen werden kann. Hierzu gehört z. B. die Information über die Dauer zwischen der Diagnose und dem ersten Rezidiv. Darüber hinaus erschwert die fehlende Angabe zum Therapiezeitraum der in der externen Kontrolle berücksichtigten Patientinnen und Patienten die Bewertung des indirekten Vergleichs. Es ist unklar, ob Patientinnen und Patienten der externen Kontrolle in einem ähnlichen Versorgungsstandard und -kontext behandelt wurden wie die Patientinnen und Patienten der L-MIND Studie.

Neben den hohen Unsicherheiten bezüglich der Ähnlichkeit der Studienpopulationen weisen auch die Operationalisierungen möglicher für die Nutzenbewertung relevanter Endpunkte teils deutliche Unterschiede auf. So wurde das Ansprechen in der RE-MIND-Studie durch ärztliches Personal beurteilt, während in der L-MIND-Studie die Bewertung zumindest strukturiert anhand der Cheson-Kriterien [1] vorgenommen wurde. Eine vom pU vorgelegte Validierungsstudie innerhalb der RE-MIND-Population legt nur eine mäßige Übereinstimmung von weniger als 60 % zwischen klinischer Einschätzung und der Bewertung nach Cheson nahe, sodass der Endpunkt „Ansprechen“ nicht für einen Vergleich zwischen L-MIND und RE-MIND infrage käme. Bezüglich der Operationalisierung der übrigen für den indirekten Vergleich betrachteten Endpunkte sind in den Unterlagen der Studie RE-MIND nur spärliche oder keine Informationen zur Operationalisierung verfügbar.

In der Gesamtschau überwiegen die Unsicherheiten bezüglich Ähnlichkeit sowie die tatsächlich beobachtbaren Unterschiede zwischen den im indirekten Vergleich berücksichtigten Patientenpopulationen der L-MIND- und RE-MIND-Studien. Die mangelnde Ähnlichkeit und der fehlende zeitliche Kontext der Behandlung mit Lenalidomid in der RE-MIND-Studie sind maßgeblich für die Nichtberücksichtigung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Darüber hinaus kommen weitere Unterschiede in den Operationalisierungen bzw. Unsicherheiten aufgrund fehlender Beschreibung der Erhebung der Endpunkte der RE-MIND-Studie dazu, sodass der indirekte Vergleich in der vorliegenden Durchführung als nicht geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens von Tafasitamab erachtet wird.

4.2.3 RE-MIND2 (externe Kontrollstudie, indirekter Vergleich)

Mit dem Dossier legt der pU einen indirekten Vergleich für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, Ansprechen und Therapieabbrüche aufgrund von UE zwischen der L-MIND-Studie und der externen Kontrollstudie RE-MIND2 vor. Die RE-MIND2-Studie ist eine retrospektive Beobachtungsstudie von Patientinnen und Patienten mit R/R DLBCL, die mit in Leitlinien genannten Therapien [15,41,42] behandelt wurden. Die Informationen wurden aus Patientenakten extrahiert. Auf geographische Ähnlichkeit zu Patientinnen und Patienten der L-MIND-Studie wurde geachtet. Es wurden allerdings im Gegensatz zur L-MIND-Studie neben dem europäischen und nordamerikanischen Raum auch Patientinnen und Patienten aus Australien und dem asiatisch-pazifischen Raum berücksichtigt. Der pU legt vollständige Unterlagen, Studienprotokoll [15] und SAP inkl. Amendments [14] sowie einen Studienbericht [13] vor. Für den indirekten Vergleich der L-MIND- mit der RE-MIND2-Studie wurde ebenfalls auf ein Propensity Score Matching zurückgegriffen, um die Adjustierung für Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zu ermöglichen.

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. Das Vorgehen zum indirekten Vergleich zwischen L-MIND und RE-MIND2 gleicht dem oben beschriebenen Vorgehen des Vergleichs der L-MIND- und RE-MIND-Studien. Es wurden die gleichen Matching-Faktoren herangezogen, die als relevante prognostische Faktoren erachtet werden. Jedoch wie bereits für RE-MIND angemerkt, wurde Krankheitsschwere, operationalisiert als ECOG-PS und IPI-Score, beim Matching nicht berücksichtigt. Auch in dieser externen Kontrollpopulation lag ein hoher Anteil fehlender Werte für diese Charakteristika vor mit 15 % beim ECOG-Status und 20 % beim IPI. Werden die vorhandenen Informationen zum ECOG und IPI betrachtet, so zeigt sich, dass die externe Kontrollpopulation im Vergleich zur L-MIND-Population eine höhere Krankheitslast, ausgedrückt in höherem ECOG-Status, und eine schlechtere Prognose, ausgedrückt als höherer IPI-Score, aufweist. Eine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Tafasitamab erscheint somit wahrscheinlich. Sensitivitätsanalysen unter Verwendung des ECOG-PS und IPI als Matchingfaktoren wurden nicht vorgelegt.

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 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.

Neben der mangelnden Ähnlichkeit der gematchten Studienpopulationen, die keine validen Ergebnisse eines indirekten Vergleichs ermöglichen, liegen Unterschiede und Unsicherheiten in den für die Nutzenbewertung möglicherweise relevanten Endpunkten vor. Auch in der RE-MIND2-Studie fehlen Beschreibungen zur Operationalisierung der betrachteten Endpunkte. Es geht 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 RE-MIND2-Studie ähnlich erfolgten bzw. mit der Erhebung des Ansprechens bei L-MIND vergleichbar sind, konnten keine Informationen identifiziert werden.

Es überwiegen auch bei diesem indirekten Vergleich die Unsicherheiten bezüglich Ähnlichkeit sowie die tatsächlich beobachtbaren Unterschiede zwischen den im indirekten Vergleich

berücksichtigten Patientenpopulationen der L-MIND- und RE-MIND2-Studien. Zusätzlich kommen Unterschiede in den Operationalisierungen und unzureichende Berichtsqualität in der Erhebung der Endpunkte der RE-MIND2-Studie dazu, sodass in der Gesamtschau der indirekte Vergleich in der vorliegenden Durchführung als nicht geeignet für die Nutzenbewertung von Tafasitamab erachtet wird.

4.3 Mortalität

In der Studie L-MIND verstarben zwischen der ersten Dosis bis zum Datenschnitt (30. Oktober 2020) 41 (51,3 %) der Patientinnen und Patienten. 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. 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. Angaben zur etwaigen Begleitmedikation und/oder Folgetherapien (bspw. Stammzelltransplantationen), die möglicherweise das Gesamtüberleben beeinflussen könnten, lagen zudem zum relevanten Datenschnitt nicht oder nur geringfügig vor (vgl. Kapitel 3.1 Begleitmedikation und Folgetherapien). Die mediane Überlebensdauer beträgt 33,5 Monate [95%-KI: 18,3; n. e.] und die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt 42,7 Monate. 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.

Von der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit zentral bestätigter DLBCL zu Baseline (N = 70) verstarben zum Datenschnitt 38 Personen (54,3 %). Auch hier liegen keine eindeutigen Angaben zu den Zensierungsgründen der zensierten 32 Patientinnen und Patienten vor. Es ist analog zur Gesamtpopulation unklar, wie viele Personen davon die Studie bis dahin aus welchen Gründen abgebrochen hatten und inwiefern diese in den Ergebnissen berücksichtigt bzw. zensiert wurden. Die mediane Überlebensdauer beträgt 26,4 Monate [95%-KI: 14,9; n. e.] und die mediane Nachbeobachtungsdauer stimmt mit jener der Gesamtpopulation (abgesehen von den Konfidenzintervallen) überein. Deskriptiv deutet ein Vergleich der Überlebensdauer der Subgruppe zentral bestätigter DLBCL-Patientinnen und -Patienten mit der Überlebensdauer der Gesamtpopulation auf eine kürzere Überlebensdauer der zentral bestätigten gegenüber jener der 10 nicht bestätigten Patientinnen und Patienten hin. Inwiefern sich die Mortalität der Subgruppe der zentral bestätigten DLBCL-Patientinnen und -Patienten von jener der nicht zentral bestätigten Patientinnen und Patienten jedoch signifikant unterscheidet, kann basierend auf den vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

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. Einschränkungen bezüglich fehlender Zensierungsgründe und Studienabbrüche gelten analog zu den anderen Ereigniszeitanalysen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Ein potentieller Einfluss etwaiger anderer Folgetherapien kann aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilt werden. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 42,7 Monaten verstarb die Hälfte der mit Tafasitamab behandelten Patientinnen und Patienten. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns liegt ein hohes Verzerrungspotential und eine eingeschränkte Aussagesicherheit der Ergebnisse vor. Der Effekt von Tafasitamab auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität legte der pU mit der B-Symptomatik einen Endpunkt vor, der als patientenrelevant erachtet wurde. Zur Bewertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass der pU die B-Symptomatik nicht als eigenständigen Endpunkt spezifiziert, sondern im Rahmen der Sicherheit erhoben hat. Eingehendere Informationen zur Operationalisierung, inklusive der Erhebung und Erhebungsart, konnten nicht identifiziert werden. Demzufolge erscheint auch die Validität der Erhebung der B-Symptomatik nicht bewertbar. Hinsichtlich der Ergebnisse ist ersichtlich, dass bereits zu Baseline nur 1–7 Personen (< 10 %) mindestens eines der drei Symptome aufweisen. Schon ab Zyklus 2 weist nur noch eine Person ein Symptom (unbeabsichtigter Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb der vergangenen 6 Monate) auf, jedoch muss bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass zu diesem Zeitpunkt bereits zu 10 (12,5 %) Patientinnen und Patienten Erhebungen der jeweiligen Symptome fehlen. Die Rücklaufquoten liegen zu Zyklus 4 noch zu einem Symptom bei 70 % und im darauffolgenden Zyklus wird zu keinem Symptom mehr eine adäquate Rücklaufquote erreicht. Potentielle konkurrierende Ereignisse (wie z. B. Tod) werden in der deskriptiven Ergebnisdarstellung nicht berücksichtigt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung der B-Symptomatik bei einer Intervention mit Tafasitamab ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Insgesamt lassen sich aufgrund der vielfältigen Unklarheiten und Einschränkungen keine eindeutigen Aussagen zu den Ergebnissen zur B-Symptomatik und der diesbezüglichen Wirksamkeit von Tafasitamab ableiten.

4.5 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie L-MIND nicht erhoben.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität sind keine Daten verfügbar.

4.6 Sicherheit

In der Studie L-MIND wurden UE nach Gabe der Einverständniserklärung bis zu 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe erhoben. Zudem sollte jegliches bekannt gewordene unerwünschte Ereignis, welches nach der regulären Erhebungszeit für UE (von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikationsgabe) auftrat, als UE berichtet werden, sofern es in Zusammenhang mit der Tafasitamab-Gabe stand. Welche Kriterien dafür angewendet wurden und inwiefern diese Ereignisse in die Ergebnisdarstellungen eingingen, ist unklar.

Die mediane Gesamtbehandlungsdauer (einschließlich Kombinationstherapie und Monotherapie) betrug 9,2 Monate, während die mediane Dauer der Monotherapie mit Tafasitamab 13,9 Monate betrug. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für das Auftreten von Sicherheitsereignissen liegen nicht vor.

Bei allen Patientinnen und Patienten sind UE aufgetreten. Bei 77,8 % der Behandelten wurden UE des CTCAE-Grades ≥ 3 und bei 53,1 % SUE dokumentiert. 20 Personen (24,7 %) brachen mindestens eine Therapie und 12 Personen (14,8 %) die Therapie mit Tafasitamab aufgrund von UE ab.

Bei über 60 % der Patientinnen und Patienten traten UE jeglichen Schweregrades in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (72,8 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (65,4 %) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (64,2 %) auf. Weiterhin lagen bei jeweils mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten UE jeglichen Schweregrades in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (58 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (54,3 %), „Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen“ (53,1 %) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bis zum Datenschnitt vor, während bei knapp der Hälfte bis zum Datenschnitt UE jeglichen Schweregrades in den SOC „Untersuchungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ (jeweils 48,1 %) vorlagen. Insgesamt liegen zu 16 SOC Inzidenzen von ≥ 10 % – genauer von mindestens 16 % – vor, wovon 8 SOC keine PT von über 10 % aufwiesen, was auf eine Heterogenität der jeweils in diese SOC eingehenden PT schließen lässt.

Als häufige UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , nämlich von 57 % der Patientinnen und Patienten, wurden schwere UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ berichtet. Schwere UE im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden von etwa 30 % der Studienteilnehmenden berichtet, wozu gleichzeitig bei weitem die meisten SUE (25,9 %) angegeben wurden. Zu knapp 10 % der Studienpopulation wurden Herzerkrankungen erfasst. Insgesamt liegen die Inzidenzen von schweren UE zu 10 SOC bei über 5 %, wovon zu 5 weiteren SOC (d. h. abgesehen von „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) SUE von 6 bis 7 Patientinnen und Patienten (d. h. jeweils von 7,4 % oder 8,6 %) berichtet wurden.

Als UE von besonderem Interesse waren im Protokoll Tumor-Flare-Reaktion, Tumorlysesyndrom, sekundäre Primär malignome, Infusionsreaktionen, allergische Reaktionen auf die Studienmedikation vom Grad ≥ 3 , Zytokin-Freisetzungssyndrom und Überdosen präspezifiziert. Von diesen konnten zu Tumor-Flare-Reaktionen ($n = 3$), Tumorlysesyndrom ($n = 0$), Zytokin-Freisetzungssyndrom ($n = 0$) und Überdosen ($n = 0$) gesonderte – überwiegend narrative – Angaben als AESI in den Studienunterlagen identifiziert werden. Hintergründe zu fehlenden Angaben zu anderen AESI waren nicht ersichtlich. Es wurde jedoch eine Vielzahl nicht präspezifizierter AESI berichtet. Davon wurden am häufigsten Hautausschläge (37 %),

Erkrankungen des Harnwegs (18,5 %), „Infektiöse Pneumonien“ (11,1 %) sowie „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (9,9 %) berichtet.

Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE möglicherweise Symptome der Grunderkrankung DLBCL umfassen, wie z. B. die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. UE, die mit einer Progression zusammenhängen, sollten zwar nicht als UE abgebildet werden. Kriterien zur Bewertung, ob ein UE mit Progression in Zusammenhang steht, wurden jedoch nicht formuliert. Es ist daher unklar, wie die Beurteilung erfolgte und in welchem Umfang diese Ereignisse nicht als UE abgebildet wurden. Es ist demnach bei der Interpretation zu beachten, dass nicht sichergestellt scheint, dass relevante Ereignisse, die fälschlicherweise auf eine Progression zurückgeführt wurden, als UE erfasst wurden, als auch, dass die berichteten UE nicht teilweise krankheitsbedingte UE abbilden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Die mediane Gesamtbehandlungsdauer betrug 9,2 Monate, wodurch für mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten zu Tafasitamab Sicherheitsereignisse von etwas mehr als 9 Monaten erfasst werden konnten. Bei allen Patientinnen und Patienten traten während der Behandlung mit Tafasitamab UE auf. 77,8 % der Behandelten erlitten schwere UE und 53,1 % SUE. Das Auftreten von SUE erscheint mit Ausnahme von „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (25,9 %) heterogen verteilt, sodass mehrere Systemorganklassen bzw. PT geringe Häufigkeiten aufweisen. Abschließende Einschätzungen zu UE mit besonderem Interesse werden durch eine fehlende Identifikation von Ergebnisdarstellungen von präspezifizierten AESI wie sekundäre Primärmalignome, Infusionsreaktionen und allergische Reaktionen auf die Studienmedikation vom Grad ≥ 3 erschwert. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist keine vergleichende Auswertung bezüglich des Auftretens der Sicherheitsereignisse möglich. Das Verzerrungspotential wurde auf Basis des einarmigen Studiendesigns als hoch bewertet und die Aussagesicherheit ist eingeschränkt.

Gemäß EPAR lagen hohe Inzidenzen von UE jeglichen Schweregrades in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (72,8 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (65,4 %) (insbesondere Neutropenie) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (64,2 %) vor, die jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwarten seien [3]. Diesbezüglich ist im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeführt, dass UE, die mit einer Progression zusammenhängen, nicht als UE abgebildet werden sollten, jedoch Kriterien zur Bewertung, ob ein UE mit Progression in Zusammenhang steht, nicht formuliert wurden. Inwiefern die Kombinationstherapie mit Tafasitamab und Lenalidomid bzw. die Therapie mit Tafasitamab zu den UE beiträgt, erscheint – gerade im Kontext einer unkontrollierten Studie – nicht abschließend beurteilbar [3].

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. MINJUVI muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Erfahrung in der Behandlung von Krebspatientinnen und Krebspatienten hat.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Tafasitamab (MOR00208) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt [4]. Tafasitamab wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 12 µg/kg. Die Nutzenbewertung von Tafasitamab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie L-MIND (MOR208C203). Es handelt sich bei der Studie L-MIND um eine laufende multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Lenalidomid kombiniert mit Tafasitamab bei Patientinnen und Patienten mit R/R DLBCL. Das geschätzte Studienende ist im November 2022.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie L-MIND werden in der folgenden Tabelle 20 zusammengefasst. Aufgrund einer fehlenden Kontrolle sind die Daten (Tabelle 20) mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden und die Aussagekraft der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie L-MIND

Endpunkt	Tafasitamab + Lenalidomid N = 81				
Mortalität	N ¹⁾	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] ²⁾ Personen mit Ereignis; n (%)			
	80	33,5 [18,3; n. e.] 41 (51,3)			
Morbidität: B-Symptomatik	N ¹⁾	Personen mit Ereignis; n (%)			
		Baseline	Zyklus 2 Tag 1	Zyklus 3 Tag 1	Zyklus 4 Tag 1
Gewichtsverlust ³⁾	80	4 (5)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,3)
Fieber (> 38 °C) ⁴⁾		1 (1,3)	0	0	0 ⁵⁾
Nachtschweiß ⁶⁾		7 (8,8)	0	0	0 ⁵⁾
Sicherheit ⁷⁾	N ⁸⁾	Personen mit Ereignis; n (%)			
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	81	63 (77,8)			
SUE		43 (53,1)			
UE führte zum Abbruch von mindestens einer Studienmedikation ⁹⁾		20 (24,7)			
UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades (post hoc) Hautausschlag Erkrankungen des Harnweges Infektiöse Lungenentzündung Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen ¹⁰⁾	81	30 (37) 15 (18,5) 9 (11,1) 8 (9,9)			

Sepsis		4 (4,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		3 (3,7)
<i>Präspezifizierte UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades</i>		
Tumor-Flare-Reaktion		3 (3,7)
Tumorlysesyndrom		0
Sekundäre Primär malignome		k. A.
Infusionsreaktionen		k. A.
Allergische Reaktionen auf die Studienmedikation vom Grad ≥ 3		k. A.
Zytokin-Freisetzungssyndrom		0
Überdosen		0
	81	

¹⁾ Full Analysis Set (N = 80)

²⁾ Konfidenzintervalle für den Median wurden mithilfe der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

³⁾ „Gewichtsverlust“ ist hier definiert als „Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb der vergangenen 6 Monate“.

⁴⁾ „Fieber (> 38 °C)“ ist hier definiert als „Wiederkehrendes, unerklärliches Fieber (> 38 °C) an allen vergangenen 3 Tagen ohne Infekt“.

⁵⁾ Zum vorliegenden Symptom wird eine Rücklaufquote von 70 % knapp unterschritten (bei Fieber (> 38 °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.

⁶⁾ „Nachtschweiß“ ist hier definiert als „Durchnässender Nachtschweiß ohne Infekt“.

⁷⁾ UE sind definiert als jegliches UE, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt oder zu welchem nach diesem Zeitraum davon ausgegangen wird, dass es im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht (siehe Erfassungsmethodik in Kapitel 2.3.4). UE werden anhand MedDRA Version 21.0 kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse oder in einer Kategorie von besonderem Interesse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse bzw. Kategorie von besonderem Interesse gezählt.

⁸⁾ Sicherheitspopulation (N = 81)

⁹⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zu der Progression, unakzeptabler Toxizität oder Abbruch aus anderem Grund (siehe Fußnote 3 Tabelle 4), je nachdem was zuerst auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit konkurrierende Ereignisse dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Raten eingeschränkt ist.

¹⁰⁾ Einschließlich Zysten und Polypen

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Referenzen

1. **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):579-586.
2. **Cockcroft DW, Gault MH.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Minjuvi (Tafasitamab): European public assessment report EMEA/H/C/005436/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 24.06.2021. [Zugriff: 22.10.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/minjuvi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. **Incyte Biosciences Distribution.** Minjuvi 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 08.2021. [Zugriff: 22.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. **Incyte Biosciences Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Tafasitamab (Minuvi) Modul 4 A: Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 30.08.2021.
6. **Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al.** Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):571-578.
7. **MorphoSys.** Expanded access program for Tafasitamab (MOR00208) in r/r DLBCL [online]. NCT04300803. In: ClinicalTrials.gov. 28.08.2020. [Zugriff: 22.09.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04300803>.
8. **MorphoSys.** Lenalidomide monotherapy in r/r DLBCL (RE-MIND) [online]. NCT04150328. In: ClinicalTrials.gov. 16.09.2020. [Zugriff: 22.09.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150328>.
9. **MorphoSys.** An observational retrospective cohort study of lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) to generate a historical control for clinical trial MOR208C203 (RE-MIND); final clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
10. **MorphoSys.** An observational retrospective cohort study of lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) to generate a historical control for clinical trial MOR208C203 (RE-MIND); statistical analysis plan, version 1 and 2 [unveröffentlicht]. 2019.
11. **MorphoSys.** An observational retrospective cohort study of lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) to generate a historical control for clinical trial MOR208C203 (RE-MIND); study protocol, version 1-3 [unveröffentlicht]. 2019.

12. **MorphoSys.** Observational retrospective cohort study of systemic therapies for R/R DLBCL (RE-MIND2) [online]. NCT04697160. In: ClinicalTrials.gov. 20.10.2021. [Zugriff: 22.10.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04697160?term=re-mind2&draw=2&rank=1>.
13. **MorphoSys.** 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); clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
14. **MorphoSys.** 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); statistical analysis plan, version 1 and 2, de-duplication plan [unveröffentlicht]. 2020.
15. **MorphoSys.** 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); study protocol, incl. local versions (Germany, Taiwan) [unveröffentlicht]. 2020.
16. **MorphoSys.** 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); clinical study protocol, protocol amendment 3, final version 6.0 [unveröffentlicht]. 2017.
17. **MorphoSys.** 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); clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
18. **MorphoSys.** 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); clinical study report - addendum 3.0 version 1.0 [unveröffentlicht]. 2021.
19. **MorphoSys.** 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); clinical study report - amendment final [unveröffentlicht]. 2020.
20. **MorphoSys.** 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); clinical study report - amendment interim [unveröffentlicht]. 2020.
21. **MorphoSys.** 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); clinical study report - IA analysis figures - overall [unveröffentlicht]. 2021.

22. **MorphoSys.** 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); clinical study report - IA analysis tables - Adhoc [unveröffentlicht]. 2021.
23. **MorphoSys.** 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); clinical study report - IA analysis tables - overall [unveröffentlicht]. 2021.
24. **MorphoSys.** 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); statistical analysis plan, final version 1 [unveröffentlicht]. 2015.
25. **MorphoSys.** 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); statistical analysis plan, final version 2 [unveröffentlicht]. 2019.
26. **MorphoSys.** 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); statistical analysis plan, final version 2, addendum version 1 [unveröffentlicht]. 2019.
27. **MorphoSys.** 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); statistical analysis plan, final version 2, addendum version 2 [unveröffentlicht]. 2020.
28. **MorphoSys.** 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); statistical analysis plan, final version 2, addendum version 3 [unveröffentlicht]. 2020.
29. **MorphoSys.** 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); statistical analysis plan, final version 2, addendum version 4 [unveröffentlicht]. 2020.
30. **MorphoSys.** 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); statistical analysis plan, final version 2, addendum version 5 [unveröffentlicht]. 2020.
31. **MorphoSys.** 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); statistical analysis plan, final version 2, addendum version 6 [unveröffentlicht]. 2020.

32. **MorphoSys.** Study of Fc-optimized anti-CD19 antibody (MOR00208) to treat non-hodgkin's lymphoma (NHL) [online]. NCT01685008. In: ClinicalTrials.gov. 23.02.2021. [Zugriff: 22.10.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685008>.
33. **MorphoSys.** A study to evaluate the safety and efficacy of lenalidomide with MOR00208 in patients with R-R DLBCL (L-MIND) [online]. NCT02399085. In: ClinicalTrials.gov. 29.09.2021. [Zugriff: 22.10.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02399085>.
34. **MorphoSys.** Tafasitamab + Lenalidomide + R-CHOP versus R-CHOP in newly diagnosed high-intermediate and high risk DLBCL patients (frontMIND) [online]. NCT04824092. In: ClinicalTrials.gov. 27.05.2021. [Zugriff: 22.09.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04824092>.
35. **MorphoSys.** A trial to evaluate the efficacy and safety of Tafasitamab with Bendamustine (BEN) versus Rituximab (RTX) with BEN in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (B-MIND) [online]. NCT02763319. In: ClinicalTrials.gov. 10.06.2021. [Zugriff: 22.09.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763319>.
36. **MorphoSys, ICON Medical Imaging.** 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); independent review charter, version 1 [unveröffentlicht]. 2015.
37. **MorphoSys, ICON Medical Imaging.** 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); independent review charter, version 2 [unveröffentlicht]. 2016.
38. **MorphoSys, ICON Medical Imaging.** 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); independent review charter, version 3 [unveröffentlicht]. 2016.
39. **MorphoSys, ICON Medical Imaging.** 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); independent review charter, version 4 [unveröffentlicht]. 2018.
40. **MorphoSys, ICON Medical Imaging.** 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); independent review charter, version 5 [unveröffentlicht]. 2018.
41. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell Lymphomas, Version 6.2019 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). Plymouth Meeting: NCCN; 2019.
42. **Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al.** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v116-125.

43. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Monjuvi (Tafasitamab) 761163Orig1s000: multi-discipline review [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2020. [Zugriff: 22.10.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761163Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
44. **University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz.** A prospective, multicenter randomized phase II trial investigating Gemcitabine/Oxaliplatin/Rituximab with or without Tafasitamab (MOR208) for patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma (GOAL II) [online]. EUCTR2019-002373-002359. In: EUCTR. 2020. [Zugriff: 22.09.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002373-59/DE>.

Anhang

Subgruppenanalysen OS gemäß SAP Version 2.0 Addendum 6.0

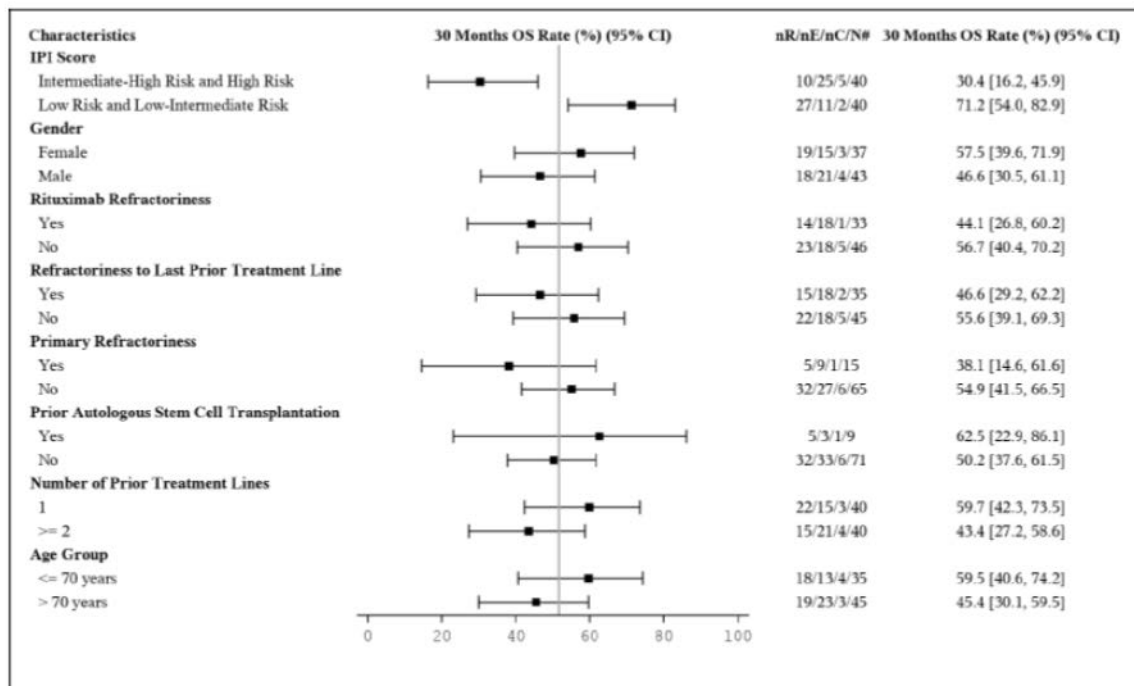
Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen für OS gemäß SAP Version 2.0 Addendum 6.0 dargestellt. Subgruppenanalysen, die bereits in Tabelle 2 im Rahmen der Präspezifizierung vor Studienbeginn und vor dem ersten Datenschnitt aufgeführt wurden, sind – unabhängig von der Übereinstimmung der jeweiligen Subgruppendefinition – entsprechend gekennzeichnet.

- Biomarker-Subgruppen
 - o Ergebnisse zum Datenschnitt 30. Oktober 2020 identifiziert
 - Anzahl natürlicher Killerzellen zu Baseline (< 100 Zellen/μl vs. ≥ 100 Zellen/μl) (präspezifiziert zu Studienprotokoll 4 und/oder SAP Version 1, in dieser Version ab SAP Version 2 Addendum 1)
 - Zellursprung basierend auf der Immunohistochemie (GCB-Zellphenotyp vs. Non-GCB-Zellphenotyp) (präspezifiziert zu Studienprotokoll 4 und/oder SAP Version 1)
 - Zellursprung basierend auf Genexpressionsprofiling (GCB-Phenotyp vs. aktivierte B-Zellen-Phenotyp vs. unklassifizierter Phenotyp; weitere Spezifizierung ab SAP Version 2 Addendum 2)
 - o Ergebnisse zum Datenschnitt 30. Oktober 2020 nicht identifiziert
 - FcγRIIIa-Affinität (hohe Affinität vs. niedrige Affinität) (präspezifiziert zu Studienprotokoll 4 und/oder SAP Version 1)
 - FcγRII-Affinität (hohe Affinität vs. niedrige Affinität) (präspezifiziert zu Studienprotokoll 4 und/oder SAP Version 1)
 - Anzahl natürlicher Killerzellen zu Baseline (< Median der NK-Zellenanzahl/μl vs. ≥ Median der NK-Zellenanzahl/μl) (präspezifiziert zu Studienprotokoll 4 und/oder SAP Version 1)
 - Baseline-Tumor-CD19-Expressionslevel (präspezifiziert zu Studienprotokoll 4 und/oder SAP Version 1)
- Non-Biomarker-Subgruppenanalysen
 - o Ergebnisse zum Datenschnitt 30. Oktober 2020 identifiziert
 - IPI (niedriges Risiko + niedrig-intermediäres Risiko vs. intermediär-hohes Risiko + hohes Risiko) (präspezifiziert zu Studienprotokoll 4 und/oder SAP Version 1)
 - Geschlecht (weiblich vs. männlich)
 - Refraktär ggü. Rituximab (ja vs. nein)
 - Refraktär ggü. der letzten Vortherapie (ja vs. nein)
 - Primäre Refraktärität (ja vs. nein)
 - Vorherige ASZT (ja vs. nein)
 - NHL-Subtyp gemäß zentraler Pathologie (DLBCL vs. Non-DLBCL); weitere Spezifizierungen ab SAP Version 2 Addendum 2
 - Anzahl Vortherapien (1 vs. ≥ 2 und 1 vs. 2 vs. 3 vs. 4)
 - Grund für Ausschluss einer ASZT (Chemorefraktärität vs. hohes Alter oder Komorbiditäten vs. andere)
 - Grund für Ausschluss einer ASZT (Chemorefraktärität vs. hohes Alter oder Komorbiditäten vs. Ablehnung vs. andere) (ab SAP Version 2 Addendum 1)
 - Alter (≤ 70 Jahre vs. > 70 Jahre) (ab SAP Version 2 Addendum 1)
 - Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre) (ab SAP Version 2 Addendum 2)

- ab SAP Version 2 Addendum 5 Subgruppenanalysen innerhalb der zentral pathologisch bestätigten NHL-Subgruppe DLBCL:
 - IPI (niedriges Risiko + niedrig-intermediäres Risiko vs. intermediär-hohes Risiko + hohes Risiko)
 - Primäre Refraktärität (refraktär vs. nicht-refraktär)
 - Refraktär ggü. der letzten Vortherapie (refraktär vs. nicht-refraktär)
 - Refraktär ggü. Rituximab (refraktär vs. nicht-refraktär)
- Ereigniszeitanalyse von Patientinnen und Patienten mit CR als bestem Ansprechen gemäß IRC (ab SAP Version 2 Addendum 1)
- Ereigniszeitanalyse von Patientinnen und Patienten mit PR als bestem Ansprechen gemäß IRC (ab SAP Version 2 Addendum 1)
- o Ergebnisse zum Datenschnitt 30. Oktober 2020 nicht identifiziert
 - Lenalidomid-Dosisreduktionen (4 Subgruppen) (ab SAP Version 2 Addendum 5)
 - ab SAP Version 2 Addendum 5 Subgruppenanalysen innerhalb der zentral pathologisch bestätigten NHL-Subgruppe DLBCL:
 - Studienzentren gemäß eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (≤ 3 Personen vs. > 3 Personen) (ab SAP Version 2 Addendum 5)
 - Studienzentren gemäß Ort (USA vs. Europa) (ab SAP Version 2 Addendum 5)
 - Ereigniszeitanalyse für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die zu jeglichem Zeitpunkt die Therapie mit Lenalidomid abgebrochen haben (ab SAP Version 2 Addendum 1)
 - Ereigniszeitanalyse nach dem Behandlungsabbruch von Tafasitamab und Lenalidomid, d. h. Post-L-MIND (mit 4 Subgruppen basierend auf PFS-Ereignissen bzw. Zensierungsstatus und Post-L-MIND Anti-DLBCL-Medikation) (ab SAP Version 2 Addendum 5; weitere Spezifizierungen in Addendum 6)

Über die etwaige Nicht-Durchführung der Analysen kann gemäß SAP anhand der jeweils relevanten Subgruppengrößen entschieden werden.

Forest-Plot zu durchgeführten Non-Biomarker.Subgruppenanalysen OS



Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = full analysis set; IPI = International Prognostic Index; nR = number of patients at risk; nE = number of patients who died; nC = number of patients censored; N# = number of patients within subgroup category; OS = overall survival.

The 30 months OS rate in the FAS was 51.6% (indicated by a vertical line in the plot).

The 30 months OS rates and corresponding 95% CIs are based on the Kaplan-Meier method.

Patients with unknown status regarding refractoriness to rituximab are not included in this figure.

Abbildung 4: Forest-Plot zu Subgruppenanalysen [21]

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit in der gesamten Studienpopulation (N = 80) gemäß dem Kaplan-Meier-Schätzer zu Monat 30 bei 51,6 % [95%-KI: 39,7; 62,3].