

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Tafasitamab

Dossierbewertung vom 15. Dezember 2021

Datum des Amendments: 11. Februar 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	6
3 Liste der verwendeten Quellen	7
4 Bewertung der Nachreichungen	8
4.1 L-MIND	8
4.2 Indirekte Vergleiche: L-MIND mit RE-MIND und L-MIND mit RE-MIND2.....	17
5 Zusammenfassung.....	20
Referenzen	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bewertung der nachgereichten Angaben zur Studie L-MIND.....	9
Tabelle 2: Matchingfaktoren in indirekten Vergleichen zwischen L-MIND und RE-MIND2	17

Abkürzungsverzeichnis

ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWG	Anwendungsgebiet
CSR	Studienbericht
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
ECOG/-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FAS	Full Analysis Set
GCB	Germinal Center B-Cell
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPI	International Prognostic Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LL	Leitlinie
mA	Mündliche Anhörung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NB	Nutzenbewertung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Gesamtüberleben
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSM	Propensity Score Matching
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PV	Protokollversion
R/R	Rezidivierend oder refraktär
SAF	Sicherheitspopulation
SAP	Statistische/r Analyseplan/Analysepläne
SGB	Sozialgesetzbuch
SN	Stellungnahme
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: 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 [8].

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 30. August 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie L-MIND für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine 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. Es wurden weiterhin zwei indirekte Vergleiche RE-MIND und RE-MIND2 eingereicht. Bei beiden Studien handelt es sich um abgeschlossene retrospektive Beobachtungsstudien bei R/R DLBCL zur Erstellung von historischen Kontrollen für die Studie L-MIND. Die RE-MIND-Population wurde mit einer Lenalidomid-Monotherapie behandelt. Die Behandlung der RE-MIND2-Population erfolgte als Systemtherapie nach Maßgabe des ärztlichen Personals. Beide indirekten Vergleiche zwischen L-MIND und RE-MIND bzw. RE-MIND2 wurden aufgrund mangelnder Ähnlichkeit bzw. Unsicherheiten zur Ähnlichkeit der Populationen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen [6].

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden, fand am 24. Januar 2021 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel beauftragte eine ergänzende Bewertung von den im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen und Informationen zur Studie L-MIND, zu den indirekten Vergleichen zwischen L-MIND und RE-MIND sowie L-MIND und RE-MIND2. Weiterhin nahmen klinische Experten im Rahmen der mündlichen Anhörung am 24. Januar 2022 Stellung und der pU reichte zum 28. Januar 2022 Informationen zu Protokollverletzungen und zum Einschluss von primär refraktären Patientinnen und Patienten in der L-MIND-Studie nach. Die Bewertung dieser Informationen wurde ebenfalls durch den Unterausschuss Arzneimittel beauftragt.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die eingereichten Informationen der schriftlichen Stellungnahme bewertet und deren Relevanz für die Bewertungslage der Studie L-MIND und den indirekten Vergleich mit RE-MIND und RE-MIND2 erörtert.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Tafasitamab wurden folgende Quellen für das Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 05. Januar 2022 inkl. Literaturangaben [10,13,25]
- Schriftliche Stellungnahme der DGHO [3]
- Studienbericht Amendment zur Studie L-MIND vom 3. August 2021 (Addendum 3.0 Version 2.0) [25]
- Wortprotokoll der mündlichen Anhörung vom 24. Januar 2022 [5]
- Nachreichung des pU zur mündlichen Anhörung vom 28. Januar 2022 [11]

Bisher und weiterhin verwendete Quellen sind:

- Fachinformation [8]
- Herstellerdossier [9]
- Studienunterlagen L-MIND [1,2,22,23,24,26,27,28,29,30,31,32,33]
- Studienunterlagen RE-MIND [14,15,16,17]
- Studienunterlagen RE-MIND2 [18,19,20,21]
- EPAR [4]
- FDA-Review [34]
- Nutzenbewertung zu Tafasitamab [6]

4 Bewertung der Nachreichungen

4.1 L-MIND

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben durch den pU nachgereicht. Dazu gehörte ein neues Amendment zum Studienbericht (CSR) zur Studie L-MIND vom 3. August 2021 (Addendum 3.0 Version 2.0), welches sich auf den Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 bezieht [25]. Für die Nutzenbewertung wurde maßgeblich der CSR vom 1. März 2021 (Addendum 3.0 Version 1.0) herangezogen, welcher sich ebenfalls auf den Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 bezieht [24]. In der mündlichen Anhörung (mA) bestätigte der pU die Annahme, dass das neue CSR-Amendment in erster Linie statistische Analysen beinhaltet, welche die unterschiedlichen [d. h. inklusive vorheriger] Datenschnitte zueinander in einen Kontext setzen [11]. Diese Art von Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Anderweitige potentiell relevante Angaben im CSR-Amendment (zu Protokollverletzungen und Zensierungsgründen), die identifiziert werden konnten, werden berücksichtigt. Insgesamt scheint das neue CSR-Amendment jedoch keine wesentlichen Aktualisierungen für die Nutzenbewertung zu enthalten.

In Tabelle 1 wird eine gegenüberstellende Bewertung aller potentiell relevanten nachgereichten Angaben zur Studie L-MIND vorgenommen. Es ist darauf hinzuweisen, dass die bereits in der Nutzenbewertung adressierten Unsicherheiten aufgrund der schlechten/mangelnden Berichtsqualität der Studienunterlagen von L-MIND und eine daraus resultierende Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse weiterhin bestehen. Viele nachgereichte Angaben können aufgrund fehlender Informationen nicht überprüft werden bzw. erscheinen widersprüchlich.

Tabelle 1: Bewertung der nachgereichten Angaben zur Studie L-MIND

Verortung in der Nutzenbewertung	Vom pU nachgereichte Angaben zur Studie L-MIND	Bewertung der nachgereichten Angaben
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie Protokoll-änderungen	<p>Patienteneinschluss je Protokollversion (PV) 24 Personen unter PV 4 eingeschlossen, alle weiteren Personen (n = 57) unter PV 5 eingeschlossen [10].</p> <p>Einschluss von Patientinnen und Patienten mit primärer Refraktärität Mit PV 5 wurde [u. a.] die zeitliche Komponente der Definition einer primär refraktären Erkrankung von < 3 Monate auf < 6 Monate geändert. Dadurch wurden 18,5 % Personen mit primärer Refraktärität in die Studie eingeschlossen. D. h. 5 primär refraktäre Personen, die unter PV 1.0–4.0 und 10 primär refraktäre Personen, die unter PV 5.0–7.0 eingeschlossen wurden [10]. Diese Angabe wurde in der Nachreichung des pU zur mA bestätigt und ausgeführt, dass von den 15 primär refraktären Personen der Einschluss von 11 dieser Personen zum Zeitpunkt ihres Einschlusses in die Studie jeweils eine Protokollverletzung darstellte [11].</p> <p>Protokolländerungen zu Version 7 PV 7 dient zur Angabe des Wechsels des Pharmakovigilanz-Anbieters und hat keine Implikationen auf die Behandlung oder Beobachtung der Personen innerhalb der Studie L-MIND [10].</p>	<p>PV 5 umfasste mehrere Änderungen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien [6]. Um die Relevanz der Änderungen für die Studienpopulation zu beurteilen, sind Angaben zum Patienteneinschluss je PV relevant. Gemäß den Angaben des pU in der Stellungnahme (SN) wurden unter PV 4 24 Personen eingeschlossen. Im Kontext zu PV 5 für diese Personen angewendete Ein- und Ausschlusskriterien betrafen insbesondere, dass unter PV 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • noch nicht eine zwei-dimensional gemessene Läsion beim PET-Scan gemäß Juweid et al. (2007) positiv sein musste, • höchstens 2 (statt 3) vorangegangene systemische Therapieschemata zur Behandlung von DLBCL gestattet waren, • ein etwaiges geringeres Ansprechen auf die DLBCL-Erstlinientherapie als PR oder ein Rezidiv / ein Progress innerhalb von ≤ 3 Monaten (statt ≤ 6 Monaten in PV 5) nach der Erstlinientherapie Teil der Definition des Ausschlusskriteriums einer primär refraktären DLBCL war. <p>Angaben zum Hintergrund des Einschlusses von 15 primär refraktären Personen durch den pU in der schriftlichen SN widersprechen sich teilweise. In einer Nachreichung zur mA wird durch den pU angegeben, dass von den 10 Patientinnen und Patienten mit primärer Refraktärität entgegen der Ausschlusskriterien zu PV 5–7 eingeschlossen wurden. Gründe dafür wurden nicht genannt. Gemäß den Angaben des pU mussten 24 Personen keine positive zwei-dimensional gemessene Läsion beim PET-Scan gemäß Juweid et al. (2007) aufweisen und waren auf 2 (statt 3) vorangegangene Therapieoptionen beschränkt. Diese Kriterien könnten sich im Vergleich</p>

Verortung in der Nutzenbewertung	Vom pU nachgereichte Angaben zur Studie L-MIND	Bewertung der nachgereichten Angaben
		<p>zur restlichen Studienpopulation negativ auf die DLBCL-Diagnosesicherheit und limitierend auf die Schwere bzw. Prognose der Erkrankung bei den unter PV 4 eingeschlossenen Personen auswirken. Während die geringere zeitliche Komponente der Definition des Ausschlusskriteriums einer primären Refraktärität einen Einschluss potentiell schwerer erkrankter Personen im Vergleich zur restlichen Studienpopulation unter PV 4 impliziert, muss berücksichtigt werden, dass nach Angaben des pU weitere 10 Personen mit primärer Refraktärität erst unter PV 5–7 eingeschlossen wurden.</p> <p>Die Nutzenbewertung (NB) fußt weitestgehend auf PV 6. Neue Angaben zu PV 7, die erst kurz vor dem Datenschnitt zur NB in Kraft trat, haben keine Relevanz für die NB. Bedeutsamere Angaben zu den Patienteneinschlüssen können nicht überprüft werden. Die Angaben des pU führen demnach insgesamt zu keiner wesentlichen Änderung der Einschätzungen in der NB.</p>
2.3.1 Mortalität Gesamtüberleben	Operationalisierung Bei der Erhebung des Gesamtüberlebens in der Studie L-MIND ist nach den vorgesehenen Visiten eine telefonische Erhebung des Überlebensstatus durchgeführt worden. Diese telefonische Erhebung ist einer Visite gleichgestellt [10].	<p>Gemäß pU besteht demnach Klarheit, dass Personen ggf. zur letzten verfügbaren Visite, <u>inklusive telefonischer Erhebung</u>, zensiert wurden. Eindeutige Angaben zur fortwährenden, standardisierten Erhebung bzw. Überprüfung des Überlebensstatus konnten weiterhin nicht identifiziert werden.</p> <p>Es ergeben sich keine wesentlichen Änderungen für die NB.</p>
2.3.4 Sicherheit Unerwünschte Ereignisse (UE)	Operationalisierung Es gehen nur UE in die Ergebnisdarstellungen ein, die während der Behandlung und der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit auftraten [10]. Außerdem sei zu UE/SUE (ohne Todesfälle), die im Zusammenhang mit einem Progress aufgetreten sind,	<p>Gemäß der Angabe des pU wird eine Limitation zur Validität der UE ausgeräumt, da keinerlei UE über die 30-tägige Nachbeobachtungszeit hinaus in den Ergebnissen berücksichtigt werden. Somit wären die Einschränkungen von UE, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen und die über diese Zeit hinaus erfasst wurden, nicht relevant. Gleichzeitig ist die Sicherheitsnachbeobachtungszeit für</p>

Verortung in der Nutzenbewertung	Vom pU nachgereichte Angaben zur Studie L-MIND	Bewertung der nachgereichten Angaben
	eine Unterschätzung der Gesamtrate an UE nicht auszuschließen. [10]	die Ergebnisse vom Erhalt der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe beschränkt. Eine potentielle Unterschätzung der UE aufgrund der Nicht-Berücksichtigung von spezifischen Ereignissen, die im Zusammenhang mit einem Progress stehen, wurde durch den pU hingegen bestätigt und mindert folglich die Aussagesicherheit der Sicherheitsergebnisse.
2.4 Statistische Methoden	Änderungen durch SAP-Versionen Durch die vorgenommenen SAP-Änderungen wurde der Umfang der statistischen Analysen erweitert. Die gemäß pU wesentlichen Ergänzungen bzw. Präzisierungen sind zusammengefasst dargestellt. Unabhängig vom Zeitpunkt haben die vorgenommenen Änderungen keinen Einfluss auf die Analysepopulationen und im Wesentlichen auch nicht auf die Analysen selbst [10].	Es wurden keine relevanten Studienunterlagen, wie z. B. SAP mit nachzuerfolgenden Änderungen, nachgereicht. Aufgrund der schlechten Berichtsqualität der SAP-Unterlagen können die Angaben nicht im Einzelnen geprüft werden. Es wurde bereits in der NB aufgeführt, dass sich die Planung der Analysepopulationen im Verlauf der Studienplanung geändert hat, welches im Widerspruch zur Angabe des pU steht [6]. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass im Studienverlauf wesentliche Änderungen hinsichtlich der OS-Analyse vorgenommen wurden. Eine abschließende Bewertung erscheint allerdings nicht möglich.
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie L-MIND, Sicherheitspopulation (Datenschnitt 30.10.2020)	Protokollverletzungen (Datenschnitt 20. Oktober 2020) Im nachgereichten CSR-Amendment sind wesentliche Protokollverletzungen beschrieben (siehe Ergänzung zu Tabelle 8 der NB: Wesentliche Protokollverletzungen [25]). Wesentliche Protokollverletzungen sind als solche definiert worden, welche wesentlich die Vollständigkeit, Richtigkeit und/oder Reliabilität der Studiendaten beeinflusst haben könnten oder die Rechte, Sicherheit oder das Wohlbefinden von Patientinnen und Patienten beeinträchtigt haben könnten [25].	Die allgemeine Definition von wesentlichen Protokollverletzungen in Verbindung mit einem medianen Anteil von 38,3 % (Eigenberechnung) betroffenen Personen je Art der wesentlichen Protokollverletzung deutet auf eine Minderung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse hin. Eindeutige Definitionen zu den einzelnen Protokollverletzungen wurden durch den pU nicht nachgereicht, weshalb eine abschließende Bewertung des Ausmaßes der Relevanz der Protokollverletzungen für die Aussagesicherheit der Studienergebnisse nicht möglich erscheint.

Verortung in der Nutzenbewertung	Vom pU nachgereichte Angaben zur Studie L-MIND	Bewertung der nachgereichten Angaben																				
	<p>In der Nachreichung zur mA beschreibt der pU zwar Beispiele für die jeweiligen Protokollverletzungen. Eindeutige Definitionen wurden jedoch nicht nachgereicht [11].</p> <p>Informationsfenster: Datennachreichung im Rahmen des neuen CSR-Amendments <i>Ergänzung zu Tabelle 8 der NB: Wesentliche Protokollverletzungen [25]</i></p> <table border="1" data-bbox="521 564 1429 911"> <thead> <tr> <th data-bbox="521 564 1133 628">Studie L-MIND</th> <th data-bbox="1133 564 1429 628">Tafasitamab + Lenalomid N = 81 (100 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="521 628 1133 660">Wesentliche Protokollverletzung ¹⁾, n (%)</td> <td data-bbox="1133 628 1429 660"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="521 660 1133 692">Unerlaubte Begleitmedikation, n (%)</td> <td data-bbox="1133 660 1429 692">5 (6,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="521 692 1133 724">Einwilligungserklärung, n (%)</td> <td data-bbox="1133 692 1429 724">30 (37)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="521 724 1133 756">Ein- und Ausschlusskriterien, n (%)</td> <td data-bbox="1133 724 1429 756">16 (19,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="521 756 1133 788">Laboruntersuchung, n (%)</td> <td data-bbox="1133 756 1429 788">32 (39,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="521 788 1133 820">Vorgehensweise oder Untersuchung, n (%)</td> <td data-bbox="1133 788 1429 820">64 (79)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="521 820 1133 852">Studienmedikation und Behandlung, n (%)</td> <td data-bbox="1133 820 1429 852">33 (40,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="521 852 1133 884">Zeitplan für Visiten und Bewertung, n (%)</td> <td data-bbox="1133 852 1429 884">1 (1,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="521 884 1133 916">Andere, n (%)</td> <td data-bbox="1133 884 1429 916">33 (40,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ Eine Person konnte mehr als eine Protokollverletzung aufweisen.</p>	Studie L-MIND	Tafasitamab + Lenalomid N = 81 (100 %)	Wesentliche Protokollverletzung ¹⁾ , n (%)		Unerlaubte Begleitmedikation, n (%)	5 (6,2)	Einwilligungserklärung, n (%)	30 (37)	Ein- und Ausschlusskriterien, n (%)	16 (19,8)	Laboruntersuchung, n (%)	32 (39,5)	Vorgehensweise oder Untersuchung, n (%)	64 (79)	Studienmedikation und Behandlung, n (%)	33 (40,7)	Zeitplan für Visiten und Bewertung, n (%)	1 (1,2)	Andere, n (%)	33 (40,7)	
Studie L-MIND	Tafasitamab + Lenalomid N = 81 (100 %)																					
Wesentliche Protokollverletzung ¹⁾ , n (%)																						
Unerlaubte Begleitmedikation, n (%)	5 (6,2)																					
Einwilligungserklärung, n (%)	30 (37)																					
Ein- und Ausschlusskriterien, n (%)	16 (19,8)																					
Laboruntersuchung, n (%)	32 (39,5)																					
Vorgehensweise oder Untersuchung, n (%)	64 (79)																					
Studienmedikation und Behandlung, n (%)	33 (40,7)																					
Zeitplan für Visiten und Bewertung, n (%)	1 (1,2)																					
Andere, n (%)	33 (40,7)																					
<p>3.2 Mortalität Tabelle 11: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020, FAS-Population) und Tabelle 12:</p>	<p>Zensierungsgründe Gesamtüberleben Im Rahmen der schriftlichen SN beschreibt der pU Zensierungsgründe für das Gesamtüberleben. 32 Personen (davon 26 DLBCL bestätigt) sind weiterhin unter Beobachtung, die Zensierung erfolgte aufgrund des Datenschnitts und 7 Personen (davon 6 DLBCL bestätigt) sind Lost to Follow-Up [11]. Im nachgereichten CSR-Amendment wird beschrieben, dass 39 Zensierungen vorliegen, wovon zu einer Person eine Zensierung aufgrund von Lost to</p>	<p>Die nachgereichten Zensierungsgründe zwischen schriftlicher SN und CSR sind widersprüchlich. Im Rahmen der Operationalisierung konnten weiterhin auch keine eindeutigen Angaben zur fortwährenden, standardisierten Erhebung bzw. Überprüfung des Überlebensstatus identifiziert werden (siehe NB) [6]. Es bleibt somit unklar, in welchen Abständen u. a. Personen, die Lost to Follow-up waren, kontaktiert wurden und ab wann diese für einen Datenschnitt als Lost to Follow-up bzw. noch als lebend galten. Insgesamt erscheinen die nachgereichten quantitativen Angaben zu den Zensierungsgründen nicht bewertungsrelevant.</p>																				

Verortung in der Nutzenbewertung	Vom pU nachgereichte Angaben zur Studie L-MIND	Bewertung der nachgereichten Angaben
<p>Ergebnisse zur Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens von Patientinnen und Patienten mit zentral bestätigter DLBCL zu Baseline in der Studie L-MIND (Datenschnitt: 30. Oktober 2020)</p>	<p>Follow-Up stattgefunden hat. Angaben zu den weiteren 38 Zensierungen konnten im nachgereichten CSR-Amendment nicht identifiziert werden [25].</p>	
<p>4.2.1 L-MIND Studienpopulation</p>	<p>Patientencharakteristika In der vom pU im Rahmen der schriftlichen SN zitierten Literatur wird eine LL (Onkopedia/DGHO) aufgeführt [10,13], welche zum DLBCL folgende prognostische Faktoren aufzählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IPI (oder altersadjustierter IPI oder NCCN-IPI) • Knochenmarkbefall • Bulk • Komorbiditäten • Histologische Differentialdiagnose <p>Ergänzend wurde von den klinischen Experten ausgeführt, dass das Patientenkollektiv innerhalb der Studie L-MIND heterogen ist. Diese weisen sehr viele verschiedene Risikofaktoren auf und stellen Untergruppen mit einzelnen Faktoren dar. Somit</p>	<p>Es wurde keine systematische Recherche und Bewertung seitens des pU bzgl. Patientencharakteristika als potentielle Einflussfaktoren für relevante Endpunkte in der L-MIND-Studie (wie z. B. OS) identifiziert. Eine abschließende Bewertung zur Relevanz der einzelnen Patientencharakteristika als prognostische Faktoren scheint daher nicht möglich. Die vorliegenden Informationen werden im Folgenden erörtert.</p> <p>Eine vom pU in der schriftlichen SN in einem anderen Kontext zitierte konsensbasierte Onkopedia-LL nennt 5 prognostische Faktoren für die DLBCL allgemein. Zu dieser LL liegen keine Angaben zu einer systematischen Recherche und Bewertung von Literatur vor, weshalb die Aussagekraft der LL eingeschränkt ist. Von den durch die LL genannten Faktoren liegen direkte Angaben zu den Patientencharakteristika IPI, Bulk und histologische Differentialdiagnose (GCB/Non-GCB) in der L-MIND-Studie vor. Angaben zum Knochenmarkbefall und Komorbiditäten konnten nicht identifiziert werden. Letztere könnten allenfalls indirekt, bspw. im ECOG-PS, enthalten sein [13].</p>

Verortung in der Nutzenbewertung	Vom pU nachgereichte Angaben zur Studie L-MIND	Bewertung der nachgereichten Angaben
	<p>liegen keine belastbaren Informationen vor, welcher Einflussfaktor der entscheidende ist [11].</p> <p>ECOG-PS Der pU beschreibt in der schriftlichen SN, dass mit dem ECOG-PS der Allgemeinzustand einer Person beurteilt wird [7] und die Beurteilung der Schwere der Grunderkrankung hierbei nicht von Interesse ist [12] [10]. Ein klinischer Experte der DGHO führt in der mA aus, dass der ECOG-PS ein Surrogatparameter bzw. ein grober klinischer Parameter ist, zu dem nicht bekannt sei, ob dieser durch Begleiterkrankungen oder die Erkrankung zustande komme. Wenn die Erkrankung stark progredient sei, verschlechtere sich dadurch der ECOG-PS. Ein zweiter klinischer Experte der DGHO fügt hinzu, dass sich durchaus nach dem ECOG-Score gerichtet würde, jedoch nicht geklärt sei, wie dieser zustande komme (bspw. durch Komorbiditäten), weswegen dieser nur einen Anhaltspunkt geben könne, dass man mit einem Präparat auf dem richtigen Weg sei [11].</p> <p>IPI In der schriftlichen SN führt der pU aus [10], dass der IPI-Score auf den Variablen Alter, Ann-Arbor Stadium, LDH-Level, Anzahl extranodaler Manifestationen und ECOG basiert. Der IPI-Score sei als prognostischer Faktor im klinischen Alltag bei der</p>	<p>Der Beurteilung des pU, dass der ECOG-PS zur Beurteilung des Allgemeinzustandes von Personen dient, kann allgemein gefolgt werden. Die weiteren Ausführungen des pU und der klinischen Experten der DGHO beziehen sich auf etwaig daraus ableitbare bzw. nicht ableitbare Beurteilungen zur Schwere der Grunderkrankung. Die vom pU eingereichten Quellen behandeln nicht die Relevanz der Schwere der Grunderkrankung beim ECOG-PS. Jedoch erscheinen die genannten Einschätzungen des pU und der klinischen Experten für die Relevanz des ECOG-PS als potentiellen <u>prognostischen Faktor</u> unabhängig davon nicht relevant, da sowohl der Allgemeinzustand einer Person als auch die Schwere der Grunderkrankung unabhängig voneinander als auch kombiniert <u>prognostisch</u> für relevante Endpunkte sein <u>könnten</u>. Während im EPAR beschrieben wird, der ECOG sei von vitaler Wichtigkeit für das Ansprechen und die Prognose bei DLBCL [4], findet der ECOG im Rahmen der Onkopedia-LL nur als Teil des IPI Erwähnung und scheint demnach im Rahmen dieser weniger relevant [13]. Informationen zur Relevanz des ECOG bei <u>R/R DLBCL</u> liegen nicht vor. Eine abschließende Bewertung zur Relevanz des ECOG im Anwendungsgebiet (AWG) kann aufgrund der limitierten Quellenlage nicht getroffen werden.</p> <p>Zu den Ausführungen des pU bzgl. des IPI wurden keine Quellen eingereicht, jedoch scheinen die Aussagen der klinischen Experten die Auffassung des pU zu stützen, dass dem IPI im Rezidiv eine <u>geringere Rolle</u> zukomme <u>als bei der Initialdiagnose</u>. Im EPAR wird der IPI von vitaler Wichtigkeit für das Ansprechen und die Prognose bei DLBCL beschrieben [4]. Auch in der Onkopedia-LL wird der IPI als Prognosefaktor für DLBCL genannt [13]. Aufgrund der bereits</p>

Verortung in der Nutzenbewertung	Vom pU nachgereichte Angaben zur Studie L-MIND	Bewertung der nachgereichten Angaben
	<p>Initialdiagnose relevant. Bei rezidierten Patientinnen und Patienten spiele der IPI-Score eine untergeordnete Rolle und würde nicht standardmäßig erhoben. Ferner diene der IPI-Score der Abschätzung der Prognose bei Patientinnen und Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom und fokussiere im Speziellen auf das (3-Jahres) Gesamtüberleben. Daher zeige die Subgruppenanalyse nach IPI-Score in der Studie L-MIND das erwartete Ergebnis, dass Patientinnen und Patienten mit einer besseren Prognose gemäß IPI-Score hinsichtlich Gesamtüberleben auch ein längeres Gesamtüberleben zeigen. Die vom pU im Rahmen der schriftlichen SN zitierte Onkopedia-LL nennt u. a. den IPI als prognostischen Faktor bei der DLBCL [10,13]. Zwischen DLBCL und R/R DLBCL wird in der Onkopedia-LL nicht differenziert [13]. In der mA wurde seitens eines klinischen Experten der DGHO zum IPI berichtet, dass der IPI ein Score sei, der für die Primärtherapie-Prognoseeinschätzung etabliert wurde und dieser ein klinischer Surrogatparameter im Rezidiv darstellt. Dabei gäbe es statistisch sehr viele Caveats, sodass Menschen mit schlechten IPI geheilt würden und Menschen mit gutem IPI sterben würden. Als wichtigster Parameter des IPI wurde die Laktatdehydrogenase (LDH) genannt, welche bei hohem Wert mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht [11].</p>	<p>geschilderten Limitation dieser LL erscheint eine abschließende Bewertung nicht möglich. Ein Hinweis auf einen prognostischen Wert des IPI bei R/R DLBCL wird jedoch, wie durch den pU im Rahmen der Subgruppenanalysen in der schriftlichen SN diskutiert [10], zu OS in der Studie L-MIND deutlich, da dort ein relevanter Unterschied zwischen IPI-Subgruppen im Forestplot ersichtlich ist (siehe NB) [6] [24].</p> <p>Zur Bedeutung der Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv / erster Progression als Prognosefaktor liegen die Angaben der DGHO in der schriftlichen SN und die Ausführungen der klinischen Experten in der mA vor [10,11]. Informationen aus der Onkopedia-LL stützen die Annahme, dass ein kürzerer Zeitraum von Primärdiagnose zu Rezidiv mit weniger Therapieoptionen und geringeren Erfolgsaussichten einhergehen als bei einem längeren Zeitraum zwischen Diagnose und Rezidiv (siehe Kapitel 5.1.2 der LL). Die einheitlichen Angaben zwischen klinischen Experten, DGHO-SN und Onkopedia-LL deuten auf eine besondere Bedeutung dieses Faktors hin, der zudem nach Aussage der klinischen Experten in der Studie L-MIND eine prognostisch günstigere Verteilung als in der Versorgung aufweise und damit auf eine Selektion der Studienpopulation hindeutet. Eine abschließende Bewertung erscheint aufgrund der limitierten Evidenz jedoch nicht möglich (siehe oben).</p> <p>Im Fazit erscheint aufgrund einer fehlenden systematischen Suche und Bewertung von Evidenz und mangelnder qualitativ adäquater Quellen keine abschließende Aussage darüber möglich, welche Faktoren bei DLBCL prognostisch relevant sind, insbesondere bei R/R DLBCL, und ob diese gänzlich in der Studie L-MIND erfasst sind. Hinweise, dass</p>

Verortung in der Nutzenbewertung	Vom pU nachgereichte Angaben zur Studie L-MIND	Bewertung der nachgereichten Angaben
	<p>Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv/erster Progression</p> <p>Die DGHO beschreibt in der schriftlichen SN [3], dass für die Bewertung der Daten z. B. die Zeit zwischen DLBCL-Erstdiagnose und erstem Rezidiv bzw. erster Progression relevant sei. Dies wurde von den klinischen Experten in der mA bestätigt [11]. In der L-MIND-Studie seien vor allem Personen mit späten Rezidiven eingeschlossen worden, bei denen im Median die Zeit zwischen Erstdiagnose und Rezidiv bei > 2 Jahren lag. Im Rahmen der mA wurde seitens der klinischen Experten der DGHO ausgeführt [11], dass Personen, die spät rezidivieren und damit eher nicht refraktär seien, weniger schwer behandelbar seien als Personen mit refraktärer DLBCL und bei diesen mit verschiedenen Therapieoptionen die Möglichkeit bestünde, Remissionen zu erzielen. Die Definition für eine Refraktärität sei ein Rezidivieren innerhalb der ersten 12 Monate. Bei der Studie L-MIND würden die klinischen Experten davon ausgehen, dass das Patientenkollektiv selektioniert sei und nicht einem Kollektiv mit wesentlicher Problematik entspreche.</p>	<p>potentiell relevante Prognosefaktoren teilweise berichtet wurden, liegen, wie oben beschrieben, vor. Es liegen keine qualitativ adäquaten Quellen vor, welche die Verteilung der in L-MIND erhobenen Patientencharakteristika in der Zulassungspopulation im deutschen Versorgungskontext darstellen. Da es sich bei L-MIND um eine einarmige Studie handelt, ist das Verzerrungspotential unabhängig davon weiterhin als hoch einzuschätzen.</p>

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; CSR: Studienbericht; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG/ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EPAR: European Public Assessment Report; FAS: Full Analysis Set; GCB: Germinal Center B-Cell; IPI: International Prognostic Index; LL: Leitlinie; mA: mündliche Anhörung; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; OS: Gesamtüberleben; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PV: Protokollversion; R/R: rezidivierend/refraktär; SAF: Sicherheitspopulation; SAP: Statistischer Analyseplan; SN: Stellungnahme; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

4.2 Indirekte Vergleiche: L-MIND mit RE-MIND und L-MIND mit RE-MIND2

Als maßgebliche Gründe für das Nicht-Heranziehen des indirekten Vergleichs zwischen L-MIND und RE-MIND wurden 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 genannt [6]. Diese Einschätzung besteht mangels neuer Informationen zu diesem indirekten Vergleich fort.

Während zu RE-MIND2 die Angabe des Therapiezeitraums der Patientinnen und Patienten vorliegt, waren ansonsten die maßgeblichen Gründe analog zu jenen von RE-MIND (siehe oben) [6]. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden zu keinem der indirekten Vergleiche neue Daten eingereicht [10]. Der pU ist jedoch im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme teilweise auf einzelne Kritikpunkte an dem indirekten Vergleich mit der Studie RE-MIND2 eingegangen [10]. Außerdem wurden in SN und mA etwaige Prognosefaktoren seitens der klinischen Experten teilweise diskutiert [3,5]. Im Folgenden werden diese Angaben in die Bewertung zu RE-MIND2 eingeordnet.

Wie in Kapitel 4.1 Patientencharakteristika bereits im Rahmen der Studie L-MIND diskutiert, konnte auch im Fall des indirekten Vergleichs zu RE-MIND2 keine systematische Recherche und Bewertung potentieller prognostischer Faktoren/Confounder identifiziert werden. Zwar wurde das Propensity Score Matching (PSM) zwischen L-MIND und RE-MIND2 unter Berücksichtigung von 9 Matchingfaktoren bzw. gemäß einer bereits im Dossier eingereichten und in der SN beschriebenen Sensitivitätsanalyse mit 11 Matchingfaktoren geplant und durchgeführt (siehe Tabelle 2), jedoch konnte keine Begründung für die Nutzung ebenjener Faktoren identifiziert werden. Dabei muss zudem berücksichtigt werden, dass beide gematchten Populationen der Primäranalyse und der Sensitivitätsanalyse jeweils aus einer Population von 961 Personen mit 76 Personen der Studie L-MIND 1:1 gematcht wurden und somit teilweise oder gänzlich unterschiedliche Populationen darstellen, die jeweils unterschiedliche fehlende Werte und Imbalancen zur L-MIND-Population aufweisen [18,19,20,21]. Eindeutige Angaben zur Wahl des Matchingverhältnisses von 1:1 trotz einer Planung von einem Verhältnis von bis zu 1:4 wurden nicht identifiziert. Weiterhin liegen keine evidenzbasierten Begründungen für die Wahl binärer Ausprägungen der Matchingfaktoren vor.

Tabelle 2: Matchingfaktoren in indirekten Vergleichen zwischen L-MIND und RE-MIND2

Matchingfaktoren	Primäranalyse ¹⁾	Sensitivitätsanalyse
Alter (< 70 vs. ≥ 70 Jahre)	X	X
Anämie (ja vs. nein)	X	X
Ann-Arbor-Stadium (I/II vs. III/ IV)	X	X
Anzahl vorangegangener Therapien (1 vs. 2/3)	X	X
ECOG-PS (0–1 vs. ≥ 2)		X
Erhöhtes LDH-Level (ja vs. nein)	X	X
Neutropenie (ja vs. nein)	X	X
Status hinsichtlich Refraktärität auf die letzte Vortherapie (ja vs. nein)	X	X
Vorgeschichte einer primären Refraktärität ²⁾ (ja vs. nein)	X	

Matchingfaktoren	Primäranalyse ¹⁾	Sensitivitätsanalyse
Frühes Rezidiv (ja vs. nein)		X
Primäre Progression (ja vs. nein)		X
Vorherige ASZT (ja vs. nein)	X	X

¹⁾ Die Matchingfaktoren der Primäranalyse zu RE-MIND2 stimmen mit jenen zum indirekten Vergleich zwischen L-MIND und RE-MIND überein.

²⁾ Die Vorgeschichte einer primären Refraktärität kann in Rahmen von RE-MIND2 als Frühes Rezidiv oder Primäre Progression kategorisiert werden.

Abkürzungen: ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LDH: Lactatdehydrogenase

Zu anderen Patientencharakteristika liegen teilweise Daten zur RE-MIND2-Population vor, jedoch wurden diese beim Matching – wie die in Tabelle 2 je nach Analyse nicht gekennzeichneten Faktoren – nicht berücksichtigt. Dazu gehören:

- Ethnie
- IPI (eingehende Faktoren: Alter, Ann-Arbor-Stadium, LDH-Level, ECOG-PS und Anzahl extranodaler Manifestationen)
- Anzahl extranodaler Manifestationen
- Progression/Rezidiv nach ASZT
- Refraktär gegenüber Rituximab und anderen CD-20-Antikörpern

Bezüglich des IPI weist der pU darauf hin, dass 3 der 5 eingehenden Faktoren im Matching berücksichtigt wurden (siehe oben) [10]. Wie oben beschrieben, wird laut des klinischen Experten der LDH-Level als wichtigster Parameter im IPI gesehen [11]. Außerdem wurde seitens der klinischen Experten zu einer geringeren Relevanz des IPI bei R/R DLBCL im Vergleich zur Primärdiagnose ausgeführt. Die Bewertung dieser Angaben im Kontext weiterer Informationen sowie der vorliegenden Informationen zum ECOG ist dem Kapitel 4.1 Patientencharakteristika zu entnehmen. Zur Bedeutung der Anzahl extranodaler Manifestationen im AWG liegen keine Informationen vor.

Zur gesamten L-MIND-Population liegen weitere Angaben zu Patientencharakteristika (N = 81) vor, zu denen keinerlei Daten für die gematchten L-MIND- und RE-MIND2-Populationen (jeweils N = 76) identifiziert werden konnten. Diese sind im Folgenden in Reihenfolge der Darstellung in Tabelle 9 der Nutzenbewertung aufgeführt:

- BMI
- Zeit seit DLBCL-Erstdiagnose in Monaten
- Zeit seit Abbruch der letzten DLBCL-Vortherapie oder ASZT
- Zeit seit DLBCL-Diagnose bis zum erstem Progress/Rezidiv
- Zellherkunft basierend auf der immuno-histochemischen/zentralen Pathologie
- Bulky-Disease
- FcγRIIIa Affinität
- FcγRIIa Affinität
- Personen mit jeglichem transformierten Lymphom

Eine abschließende Bewertung über die Relevanz dieser Faktoren ist aufgrund der fehlenden systematischen Recherche und Bewertung potentieller Confounder nicht möglich, jedoch wurden bspw. Bulky-Disease und eine histologische Differentialdiagnose als Prognosefaktoren für DLBCL in der Onkopedia-LL aufgeführt und es wurde in der Stellungnahme auf die besondere Relevanz der Zeit seit DLBCL-Diagnose bis zum erstem Progress/Rezidiv hingewiesen (siehe Kapitel 4.1 Patientencharakteristika) [3,5]. Unabhängig davon kann nicht

ausgeschlossen werden, dass andere der genannten fehlenden Angaben zu Faktoren für die Prognose der im indirekten Vergleich untersuchten Endpunkte relevant sind. Neben den berichteten univariablen Imbalancen von Patientencharakteristika zwischen den gematchten Populationen sowie den fehlenden Informationen liegt zudem keinerlei Überprüfung von etwaigen multivariablen Imbalancen aufgrund möglicher Interaktionseffekte zwischen den im Matching berücksichtigten Patientencharakteristika vor. Da ein PSM eine Randomisierung nicht ersetzt, können diesbezügliche Imbalancen nicht ohne eine Überprüfung gänzlich ausgeschlossen werden. Es kann insgesamt nicht mit ausreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass durch die vorliegende Adjustierung eine Strukturgleichheit zwischen den Populationen erreicht wird und dass die beobachteten Effektstärken eine Größenordnung aufweisen, bei der trotz Verzerrung von einem Effekt auszugehen ist. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede allein durch Verzerrung zustande gekommen sind.

In der Gesamtschau konnten demnach die maßgeblichen Gründe für die Ablehnung des indirekten Vergleichs zwischen L-MIND und RE-MIND2 in Form von Unsicherheiten bezüglich Ähnlichkeit sowie der tatsächlich beobachtbaren Unterschiede zwischen den Studienpopulationen des indirekten Vergleichs nicht ausgeräumt werden.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden keine relevanten neuen Studienunterlagen eingereicht. Nachgereichte Angaben des pU konnten teilweise nicht überprüft werden bzw. erscheinen widersprüchlich.

Unter Berücksichtigung der Informationen aller Stellungnehmer haben sich keine wesentlichen Änderungen für die im Rahmen der Nutzenbewertung beschriebenen Bewertungen für die Studie L-MIND sowie die indirekten Vergleiche zu RE-MIND und RE-MIND2 ergeben.

Referenzen

1. **Boffetta P, Kaldor JM.** Secondary malignancies following cancer chemotherapy. *Acta Oncol* 1994;33(6):591-598.
2. **Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, et al.** ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol* 2018;29(3):544-562.
3. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Tafasitamab [unveröffentlicht]. 05.01.2022.
4. **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.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Tafasitamab (D-732): Stenografisches Wortprotokoll [online]. Berlin (GER): G-BA; 24.01.2022. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-740/2022-01-24_Wortprotokoll_Tafasitamab_D-732.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO; Wirkstoff: Tafasitamab [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.12.2021. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5122/2021-09-15_Nutzenbewertung_G-BA_Tafasitamab-D-732.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie), vom 19. November 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 08.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8038/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_TrG.pdf.
8. **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/>.
9. **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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 30.08.2021. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5121/2021_08_30_Modul4A_Tafasitamab.pdf.

10. **Incyte Biosciences Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Tafasitamab (Minjuvi) [unveröffentlicht]. 05.01.2022.
11. **Incyte Biosciences Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Tafasitamab (Minjuvi); Nachreichung von Daten bzw. Klarstellung offen gebliebener Fragen im Nachgang zur mündlichen Anhörung am 24. Januar 2022 [unveröffentlicht]. 28.01.2022.
12. **Kompetenznetz Leukämie - Informationszentrum.** Karnofsky-Index und ECOG-Status [online]. 21.05.2015. Weinheim (GER): Stiftung Leukämie; 2014. [Zugriff: 08.02.2022]. URL: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/scores/performance_status/.
13. **Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, et al.** Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [online]. 04.2021. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; 2021. [Zugriff: 08.02.2022]. (Onkopedia Leitlinien). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>.
14. **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>.
15. **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.
16. **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.
17. **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.
18. **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>.
19. **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.
20. **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.

21. **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.
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 protocol, protocol amendment 3, final version 6.0 [unveröffentlicht]. 2017.
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 [unveröffentlicht]. 2019.
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); clinical study report - addendum 3.0 version 1.0 [unveröffentlicht]. 2021.
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); clinical study report - addendum 3.0, version 2.0 [unveröffentlicht]. 2021.
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); clinical study report - IA analysis tables - Adhoc [unveröffentlicht]. 2021.
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); clinical study report - IA analysis tables - overall [unveröffentlicht]. 2021.
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 1 [unveröffentlicht]. 2015.
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 [unveröffentlicht]. 2019.
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 1 [unveröffentlicht]. 2019.
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 2 [unveröffentlicht]. 2020.

32. **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.
33. **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.
34. **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.